

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1906

112  
N°

# THÈSE

POUR

## LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE LE JEUDI 27 DÉCEMBRE 1906, A 4 HEURE

Par **Georges BOURGUIGNON**

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS  
Médaille de Bronze de l'Assistance publique  
LICENCIÉ ÈS SCIENCES

### FORMES MICROBIENNES

DU

## CHAMPIGNON DU MUGUET

(MORPHOLOGIE ET PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE)

*Président* : M. RAYMOND, professeur.

*Juges* : { MM. DEBOVE, professeur.  
JEANSELME } agrégés.  
CARNOT }

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

4, RUE CASSETTE, 4

1906

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

| <b>Doyen.</b>                                                           | <b>Professeurs</b> | <b>M. DEBOVE.</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|
|                                                                         |                    | <b>MM.</b>        |
| Anatomie . . . . .                                                      |                    | POIRIER.          |
| Physiologie . . . . .                                                   |                    | CH. RICHET.       |
| Physique médicale . . . . .                                             |                    | GARIEL.           |
| Chimie organique et chimie générale . . . . .                           |                    | GAUTIER.          |
| Histoire naturelle médicale . . . . .                                   |                    | R. BLANCHARD.     |
| Pathologie et thérapeutique générales . . . . .                         |                    | BOUCHARD.         |
| Pathologie médicale . . . . .                                           |                    | HUTINEL.          |
| Pathologie chirurgicale . . . . .                                       |                    | BRISSAUD.         |
| Anatomie pathologique . . . . .                                         |                    | LANNELONGUE.      |
| Histologie . . . . .                                                    |                    | CORNIL.           |
| Opérations et appareils . . . . .                                       |                    | MATHIAS DUVAL.    |
| Pharmacologie et matière médicale . . . . .                             |                    | SEGOND.           |
| Thérapeutique . . . . .                                                 |                    | POUCHET.          |
| Hygiène . . . . .                                                       |                    | GILBERT.          |
| Médecine légale . . . . .                                               |                    | CHANTEMESSE.      |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie . . . . .                    |                    | THOINOT.          |
| Pathologie expérimentale et comparée . . . . .                          |                    | DEJERINE.         |
|                                                                         |                    | ROGER.            |
| Clinique médicale . . . . .                                             |                    | HAYEM.            |
|                                                                         |                    | DIEULAFOY.        |
| Maladies des enfants . . . . .                                          |                    | DEBOVE.           |
| Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale . . . . . |                    | LANDOUZY.         |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques . . . . .               |                    | GRANCHER.         |
| Clinique des maladies du système nerveux . . . . .                      |                    | JOFFROY.          |
|                                                                         |                    | GAUCHER.          |
| Clinique chirurgicale . . . . .                                         |                    | RAYMOND.          |
|                                                                         |                    | LE DENTU.         |
|                                                                         |                    | TERRIER.          |
| Clinique ophtalmologique . . . . .                                      |                    | BERGER.           |
| Clinique des maladies des voies urinaires . . . . .                     |                    | RECLUS.           |
| Clinique d'accouchements . . . . .                                      |                    | DE LAPERSONNE.    |
| Clinique gynécologique . . . . .                                        |                    | ALBARRAN.         |
| Clinique chirurgicale infantile . . . . .                               |                    | BUDIN.            |
| Clinique thérapeutique . . . . .                                        |                    | PINARD.           |
|                                                                         |                    | POZZI.            |
|                                                                         |                    | KIRMISSON.        |
|                                                                         |                    | ALBERT ROBIN.     |

## Agrégés en exercice :

| MM. AUVRAY   | MM. DESGREZ | MM. LEGRY | MM. PROUST      |
|--------------|-------------|-----------|-----------------|
| BALTHAZARD   | DUPRÉ       | LEGUEU    | RENON           |
| BRANCA       | DUVAL       | LEPAGE    | RICHAUD         |
| BEZANÇON     | FAURE       | MACAIGNE  | RIEFFEL, chef   |
| BRINDEAU     | GOSSET      | MAILLARD  | des Trav. anat. |
| BROCA (And.) | GOUGET      | MARION    | TEISSIER        |
| CARNOT       | JEANSELME   | MAUCLAIRE | THIROLOIX       |
| CLAUDE       | LABBE       | MERY      | VAQUEZ          |
| CUNEO        | LANGLOIS    | MORESTIN  | WALLICH         |
| DEMELIN      | LAUNOIS     | POTOCKI   |                 |

Secrétaire de la Faculté : M. DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

# FORMES MICROBIENNES

DU

## CHAMPIGNON DU MUGUET

---

### AVANT-PROPOS

“ Il faut être hardi et libre dans la manifestation de ses idées, suivre son sentiment et ne point trop s'arrêter à ces craintes puériles de la contradiction des théories. Si l'on est bien imbu des principes de la méthode expérimentale, on n'a rien à craindre; car, tant que l'idée est juste, on continue à la développer; quand elle est erronée, l'expérience est là pour la rectifier. Il faut donc savoir trancher les questions, même au risque d'errer ”.

(CL. BERNARD, *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, p. 70.)

C'est au début de ma deuxième année d'internat, dans le laboratoire de mon maître, M. Menetrier, que j'ai commencé ce travail sur le muguet. Pendant plus de trois ans, avec la collaboration dévouée de ma femme, j'ai poursuivi sans relâche la solution du problème que je m'étais posé, travaillant, tantôt dans le laboratoire du service où j'étais interne, tantôt dans celui de M. le professeur Raymond à la Salpêtrière, celui de M. Sabouraud à Saint-Louis, ou celui de M. le professeur Dastre à la Sorbonne, qui ont bien voulu mettre leurs laboratoires à ma disposition lorsque le service où j'étais interne n'en possédait pas.

Chemin faisant, nous avons résumé, M<sup>me</sup> Bourguignon et moi, dans trois notes à la Société de Biologie, les principales étapes de notre travail : on les trouvera dans les Bulletins de la Société de Biologie du 20 mai 1904, du 24 février 1905 et du 22 juillet 1905. Ce que nous avons fait depuis lors est inédit et se trouve dans ma thèse.

En dehors de mes maîtres dans les hôpitaux, j'ai rencontré bien des appuis et des encouragements. Je remercie tout particulièrement M. le professeur Mangin, dont j'ai été l'élève alors qu'il était professeur d'histoire naturelle au lycée Louis-le-Grand, et qui, depuis, n'a jamais cessé de s'intéresser à moi. C'est lui qui, tout au début de mes recherches, alors que le scepticisme que je rencontrais autour de moi me laissait un peu hésitant, m'a engagé à les poursuivre et m'a introduit auprès de M. le professeur Charrin, qui a bien voulu s'intéresser à mon modeste travail. C'est grâce à eux que nous nous sommes décidés, ma femme et moi, à publier dans une première note à la Société de Biologie, le résultat de notre première année de travail.

Je remercie aussi M. le professeur Roger, qui a bien voulu examiner longuement nos préparations et nous donner de précieux conseils pour continuer nos recherches.

M. Sabouraud, non seulement a mis généreusement à ma disposition son laboratoire, mais encore m'a donné l'appui de sa compétence en pathologie cryptogamique : c'est lui notamment qui nous a conseillé l'ensemencement de nos cultures sur la muqueuse vulvo-vaginale du cobaye.

Enfin je n'oublie pas qu'à la Sorbonne, dont je suis aussi l'élève, M. le professeur Dastre m'a donné l'autorisation de travailler dans son laboratoire et m'a accueilli avec la plus grande bienveillance; je le remercie vivement de s'être

intéressé à moi et d'avoir bien voulu me donner de précieux conseils.

Je remercie donc ici tous mes maîtres dans les hôpitaux, tous ceux qui m'ont aidé de leurs conseils et de leurs encouragements, tous ceux qui ont mis à ma disposition les moyens matériels de mener à bonne fin ce travail de longue haleine.

Mais je tiens à dire qu'à côté de ces secours, j'ai trouvé dans ma chère femme qui a travaillé assidûment avec moi, une collaboratrice fidèle et dévouée, et que notamment je lui dois tous les dessins bactériologiques de mon travail et nombre de cultures et de préparations; c'est la plus grande marque d'affection qu'elle pouvait me donner.

M. le professeur Raymond, dont j'ai été l'interne, a accepté la présidence de ma thèse dans des circonstances telles que je ne l'oublierai jamais. Je le remercie du fond du cœur d'avoir ajouté cette marque d'intérêt à toutes celles qu'il nous avait déjà prodiguées, à ma femme et à moi, pendant le temps que j'ai passé près de lui comme interne.

Je le prie de croire à toute mon affection très respectueuse et à tout mon dévouement.

---



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## INTRODUCTION

Avant d'entrer dans le cœur même de mon sujet, je tiens à expliquer en quelques mots ce que nous pensons avoir démontré et comment nous avons été amenés à faire l'hypothèse que l'expérience a vérifiée.

Je crois avoir démontré que le champignon du muguet, dans des circonstances qui sont encore à préciser, est susceptible de subir des transformations morphologiques bien autrement étendues qu'on ne l'a cru jusqu'ici : à mon avis, il peut revêtir successivement, soit dans les cultures *in vitro*, soit *in vivo* dans l'organisme du cobaye et chez l'homme, les principales formes décrites en bactériologie, et principalement celles de bacilles, de leptothrix et de cocci.

Il est évident qu'une pareille assertion ne peut être avancée qu'appuyée sur des faits irrécusables et nombreux ; on verra dans ma thèse que je n'ai pas reculé devant l'accumulation des observations et des expériences. Je sais trop d'autre part toutes les difficultés de pareilles recherches, les causes d'erreur multiples venant d'infections secondaires, soit des cultures, soit des animaux inoculés, pour ne conclure qu'avec une extrême réserve et n'avancer ce que j'avance que sous bénéfice d'inventaire. Cela ne veut pas dire que je n'aie pas la certitude personnelle, mais cela veut dire que je demande qu'on examine mes résultats impartialement, et que je suis prêt à m'incliner si l'on me montre que j'ai laissé passer une cause d'erreur, ce qui peut arriver même au chercheur le plus consciencieux et le plus sagace.

En lisant ma thèse, on verra que je me suis fait nombre d'objections, et que j'ai tenu compte de toutes celles qui

m'ont été faites. Je pense avoir répondu à toutes. Je pense aussi qu'on retirera de la lecture de ce travail la conviction que si, par hasard, je me suis trompé, ce n'est que grâce à une série de coïncidences qui seraient vraiment curieuses et tenaces, puisqu'il faudrait que dans nos deux séries d'expériences il se fût produit des infections dans deux sens opposés.

Cela dit, voici comment nous avons été amenés à nous poser le problème que nous croyons avoir résolu.

En commencement du mois de mai 1903, j'entrais comme interne de deuxième année à l'hôpital Tenon, dans le service de M. le Dr Menetrier. Dès les premiers jours, il se produisit chez les bacillaires de la salle des hommes une petite épidémie de muguet.

Frappé de l'aspect un peu plus jaune et plus humide que celui du muguet classique, qu'avaient les exsudats de nos malades, mon maître, M. Menetrier, me demanda d'en faire l'examen microscopique.

Ces exsudats étaient composés de formes levures, arrondies, ou ovales et bourgeonnantes, sans filaments mycéliens; il n'y avait que de rares filaments minces absolument indépendants des formes levures.

M. Menetrier me conseilla alors de déterminer s'il s'agissait de muguet classique ou d'angines à levures semblables à celles qu'avaient décrites Achalme et Troisier. A cette époque nous avions négligé un fait important : les levures étaient associées à un bacille plus abondant qu'elles-mêmes; mais nous avions considéré ces bacilles comme une association secondaire et toute notre attention se porta sur les formes levures.

J'ensemenciai donc les exsudats. Après séparation en tubes de gélose et quelques passages successifs dans ce milieu, nous étions en possession de cultures blanc-grisâtre, sail-lantes et visqueuses, formées exclusivement par des levures, rondes ou ovales et bourgeonnantes.

C'est de ces cultures pures que je partis pour déterminer si ces formes levures étaient une levure vraie ou la forme levure du champignon du muguet.

Je venais à peine de résoudre ce problème et d'acquérir la certitude qu'il s'agissait du champignon du muguet, que je me trouvais en face d'un fait qui en posait un autre bien autrement attachant à mon avis.

En examinant, par simple curiosité, des cultures pures de formes levures, déjà âgées de six semaines, je remarquai que, dans presque tous les tubes, les levures avaient pris un aspect particulier que je n'ai vu signalé par aucun auteur, mais que M. le professeur Roger m'a dit depuis bien connaître : les levures sont toutes devenues rondes, aucune ne bourgeonne ; elles sont assez mal colorées par le bleu polychrome et semblent formées de deux parties : un protoplasme rétracté et une sorte de couronne, d'aréole, dans laquelle, de place en place, on voit de petits grains mieux colorés : avec le bleu polychrome, l'aréole est rougeâtre, et les petits grains sont bleus.

Sans tirer aucune conclusion de cet aspect, je voulus me rendre compte si les cultures présentant cet aspect étaient encore vivantes. J'en choisis une, âgée de six semaines, présentant cet aspect bien net, et l'ensemenciai en gélose. En vingt-quatre heures, j'obtins une culture de formes levures normales, bien colorées en masse par le bleu polychrome, et rondes ou ovales, quelques-unes bourgeonnantes.

C'est sur cette culture que je fis l'observation qui a été le point de départ de toutes mes recherches.

Examinant cette culture au bout de quatorze jours pour voir si, dès ce laps de temps, l'aspect aréolé des levures avait apparu, quel ne fut pas mon étonnement de voir sous le microscope des formes levures bien colorées en masse, comme dans les cultures de vingt-quatre heures, mais plus petites, et accompagnées de deux éléments étrangers : d'une part des bâtonnets analogues à de gros bacilles, tantôt isolés, tantôt bout à bout, et faiblement colorés par le bleu polychrome, d'autre part des bâtonnets de même aspect, mais pourvus d'un renflement à l'une des extrémités, sans que ce renflement soit absolument terminal : le renflement prend fortement le bleu polychrome, tandis que le bâtonnet est mal coloré. Enfin, la culture était absolument homogène

d'aspect, et la répartition des bâtonnets au milieu des levures absolument uniforme.

Je pensai d'abord que mon tube avait été infecté par un bacille. Mais à la réflexion, j'étais frappé de deux choses : 1° L'homogénéité macroscopique de la culture et la répartition uniforme des bacilles, d'une part ; 2° d'autre part, la présence d'un renflement bien coloré sur des bâtonnets mal colorés par le bleu polychrome.

Je ne pouvais considérer ce renflement comme une spore, puisqu'il se colorait fortement comme un protoplasma jeune, et je ne trouvais pas dans les traités de bactériologie d'exemples de bacilles de cette forme à l'état végétatif.

Ne pouvant expliquer par l'invasion d'un bacille connu l'aspect de mes préparations et l'homogénéité des cultures, et frappé de la coïncidence de l'apparition des bâtonnets avec la modification des levures, je fis l'hypothèse qu'il pouvait s'agir d'une évolution des formes levures et que les bâtonnets étaient peut-être nés de ces formes levures.

C'est ainsi que l'hypothèse d'une forme bacillaire du champignon du muguet naquit dans mon esprit, et je résolus de chercher si cette hypothèse était exacte ou erronée.

Mais en cherchant la solution de cette question, les faits m'ont amené à m'en poser d'analogues pour bien d'autres formes que la forme bâtonnet, et l'expérience m'a amené à considérer que le champignon du muguet peut revêtir non seulement la forme de bacille, mais la plupart des formes microbiennes connues.

Arrivé à ce point de mon travail, je me rends très bien compte que nombre d'autres questions se posent, et notamment celle de savoir dans quelles conditions cet organisme prend telle ou telle forme, le déterminisme de ces formes, pour parler comme Claude Bernard.

Cette question, je n'en ai pas encore cherché la solution. Si les circonstances me le permettent, j'ai l'intention de l'attaquer à son tour, et si j'arrive à un résultat, d'en faire le sujet de la thèse de doctorat ès sciences naturelles que je compte soutenir ultérieurement.

Enfin, pour donner aux faits que j'avance toute leur valeur,

il faudrait rechercher si d'autres cryptogames inférieurs ne présentent pas des transformations analogues, et peut-être alors pourra-t-on tenter quelques généralisations fécondes sur les rapports de la morphologie et de la physiologie.

Aussi je ne considère le présent travail que comme une amorce à toute une série de recherches et non comme un travail complet et définitif. Si j'ai réussi, comme je le crois, à démontrer la réalité de transformations aussi profondes que celle que j'avance, sans rien dire sur leurs conditions, sans tenter, à l'heure actuelle, aucune généralisation, j'estimerai n'avoir pas perdu mon temps en consacrant plus de trois années à ces recherches.

Mon travail sera divisé en cinq parties :

Dans la première partie, j'exposerai les faits qui démontrent que l'organisme que j'avais en culture est bien le champignon du muguet.

Dans la deuxième partie, j'exposerai les faits, observations et expériences qui démontrent, sauf erreur de ma part, la réalité de l'existence de formes en bâtonnets du champignon du muguet.

Dans la troisième partie, j'exposerai les faits, observations et expériences, qui démontrent l'existence d'autres formes microbiennes que les formes bacillaires du champignon du muguet, et ceux qui servent de contrôle aux expériences de la deuxième partie.

Dans la quatrième partie, je montrerai, par l'étude de quelques cas de muguet, que les formes microbiennes du champignon du muguet ne sont pas une rareté.

Dans la cinquième partie, j'exposerai les conclusions que je tire des faits que j'expose dans les quatre premières parties, la critique de ces conclusions, et les objections qu'on peut y faire ou qu'on y a faites, avec leurs réponses, et enfin les hypothèses que ces faits me suggèrent.

Je n'expose ces hypothèses que pour montrer que je vois tout ce qu'il y a d'imparfait dans mon travail. Si ces hypothèses suscitent de nouvelles expériences, de nouvelles recherches, même si l'expérience les démontre fausses, je ne regretterai pas de les avoir exposées.

Enfin, voici quelques indications générales sur la technique que nous avons suivie : je ne donnerai de détails techniques au cours de mon travail que lorsque j'en aurai suivi une autre que celle que j'indique ici.

Nous avons, en effet, suivi dans nos recherches une méthode assez uniforme.

Comme colorations des préparations bactériologiques, nous avons employé conjointement le bleu polychrome et la méthode de Gram. Quelques préparations seulement ont été colorées à la thionine ou au bleu de méthylène.

Comme milieux de culture, nous avons employé presque toujours la gélose au bouillon de viande peptoné et alcalinisé en tube incliné et ensemencé en stries, et la carotte cuite; comme milieux liquides nous nous sommes servis de bouillon de viande peptoné et alcalinisé, et de milieux glucosés. En outre, nous avons fait une série de cultures sur fragments de foie de cobaye stérilisés, et en extrait de foie de cobaye, milieux dont je donnerai la préparation détaillée quand j'exposerai les expériences pour lesquelles je me suis servi de ces milieux.

Enfin, point important et que je signale immédiatement, toutes nos cultures sur milieux solides ont été conservées sans capuchon de caoutchouc, circonstance qui permettait leur dessiccation.

En effet, la culture qui m'a permis de faire l'observation que j'ai relatée et sur laquelle je vais revenir avec plus de détails, était une culture ainsi desséchée.

Je me suis attaché à ne jamais ensemencer ou inoculer aucune culture sans examen préalable.

---

## PREMIÈRE PARTIE

**Epidémie de muguet à formes levures exclusives.  
Démonstration de l'identité de l'organisme en culture  
avec le champignon du muguet.**

### CHAPITRE PREMIER

#### **OBSERVATIONS CLINIQUES CULTURES PURES DE FORMES LEVURES**

Au commencement du mois de mai 1903, du 8 au 21 mai, j'eus l'occasion d'observer, dans le service de mon maître, M. Menetrier, une petite épidémie de muguet chez les bacillaires de la salle Andral (Hommes).

1<sup>re</sup> Observation : *Hôpital Tenon, salle Andral (lit n° 8).*  
*E... C..., vingt-sept ans.* — Le premier cas en date est celui d'un malade couché au lit n° 8 de la salle Andral. Le 7 mai, ce malade, atteint de tuberculose pulmonaire, se plaint d'un léger mal de gorge. Le 9 mai, l'examen de la gorge montre chez notre malade une angine pseudo-membraneuse : la moitié gauche du voile du palais et le pilier postérieur gauche sont recouverts d'une fausse membrane assez épaisse, continue, d'aspect crémeux. La moitié droite du voile du palais, la luette, la face interne de la joue droite, les gencives à droite, en haut et en bas, sont recouvertes d'un semis de petits points grisâtres, arrondis, d'un diamètre allant de celui d'une tête d'épingle à quelques millimètres, et présentant le même aspect crémeux que la fausse membrane située à gauche.

Fausse membrane et petits points crémeux se détachent facilement, laissant voir au-dessous d'eux la muqueuse intacte, un peu rouge et dépolie cependant. Tout le reste de la muqueuse buccale est un peu rouge.

Mais la bouche n'est pas sèche, et la salive est neutre au tournesol.

Je fais immédiatement des préparations microscopiques de cet exsudat, colorées au bleu polychrome, au bleu de méthylène et au gram-éosine.

Au milieu de rares débris épithéliaux et de nombreux



FIG. 1<sup>re</sup>. — Lit n° 8 (salle Andral). — Exsudat, coloration au gram-éosine du 9 mai 1903. (Formes levures exclusives et bacilles.)

microbes, on voit des formes levures ovoïdes et bourgeonnantes. Il n'y a que peu de filaments, et absolument indépendants des cellules.

Les préparations colorées par la méthode de Gram et l'éosine montrent que les filaments, les bacilles, gros et petits, prennent fortement le gram. (Voir fig. 1).

Ne retenant que la présence de levures sans filaments,

1. Tous les dessins en noir ont été faits avec le même grossissement immersion homogène 1/15 de Stiassnic et oculaire 4 de Næstel. — Un grand nombre des dessins ont été comparés avec les préparations, par MM. les professeurs Charrin, Roger et Mangin, qui en ont reconnu l'exactitude.

l'humidité de la bouche et l'aspect crémeux de l'exsudat, et négligeant les nombreux bacilles, M. Menetrier se demanda s'il s'agissait de muguet classique très confluent ou d'angine à levures, analogue à celle d'Achalme et Troisier, et me demanda d'élucider cette question.

Je fis immédiatement quatre tubes de gélose avec le fil de platine sans recharger, pour avoir des colonies isolées, et je mis les tubes à l'étuve à 36 degrés.

Au bout de vingt-quatre heures, le 10 mai, j'ai des colonies isolées. J'en choisis une bien nette, bien homogène et bien

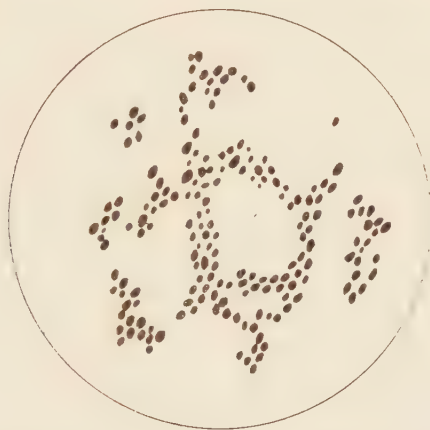


FIG. 2. — Lit n° 8 (salle Andral). — Gélose du 22 mai 1903. Bleu du 4 mai 1903. (Culture pure de formes levures de quarante-huit heures.)

isolée et je la repique dans un tube de gélose, en stries.

Au bout de vingt-quatre heures, j'ai une culture très homogène, blanc grisâtre, saillante et un peu visqueuse. Une préparation au bleu polychrome montre que la culture est formée exclusivement de formes levures ovales et bourgeonnantes que je repasse plusieurs fois en gélose. Voir fig. 2 )

Apparition de trois autres cas de muguet. — Je commençais donc à cultiver ce premier cas lorsque, le 17 mai, se produisit chez le malade couché au n° 9, voisin du premier, bacillaire comme lui, une angine pseudo-membraneuse pré-

sentant les mêmes caractères que chez le premier malade.

Le lendemain, 18 mai, un troisième cas éclata chez un bacillaire couché au n° 21, et le 19 mai, un quatrième cas apparut dans le lit n° 3, situé juste en face du n° 21.

**Caractères de ces quatre cas de muguet.** — Ces quatre malades étaient quatre bacillaires ; chez les malades des lits n°s 8, 9 et 3, l'aspect clinique et microscopique de l'exsudat était le même. La bouche était humide, et la réaction de la salive, neutre chez le n° 8, était acide chez les deux autres



FIG. 3. — Lit n° 9. — Gélose du 21 mai 1903. Coloration à la thionine du 22 mai 1903. (Formes levures pures.)

malades. Seul le n° 21 avait un exsudat rappelant plus complètement le muguet classique.

L'exsudat était plus blanc que chez les trois autres malades. La bouche était sèche et la réaction de la salive était franchement alcaline. Au microscope on trouvait à la fois des formes levures et quelques formes globulo-filamenteuses typiques du muguet.

J'ensemenciai donc ces trois nouveaux cas, et, comme pour le malade du n° 8, j'obtins en gélose des cultures pures de formes levures. (Voir fig. 3.)

C'est de ces cultures pures que je partis pour tâcher de

savoir s'il s'agissait du champignon du muguet ou de levures vraies.

Mon étude porta d'abord uniquement sur les deux premiers cas, celui du malade du lit n° 8 de la salle Andral et celui du lit n° 9 de la même salle.

---

## CHAPITRE II

### IDENTIFICATION DE L'ORGANISME EN CULTURE AVEC LE CHAMPIGNON DU MUGUET

**Cultures.** — J'eus rapidement la solution du problème que m'avait posé mon maître, M. le Dr Menetrier.

Le 10 juillet, en effet, une culture pure de formes levures



FIG. 4. — Lit n° 9 (salle Andral). — Bouillon du 10 juillet 1903. Bleu du 13 juillet 1903. (Culture de trois jours. Formes globulo-filamenteuses.)

en gélose, provenant du deuxième malade (lit n° 9), est ensemencée en bouillon. Dès le troisième jour (13 juillet), cette culture contient, à côté des formes levures, des formes globulo-filamenteuses. (Voir fig. 4.)

Ultérieurement, au cours des recherches que je poursuivis sur ce cas, le 26 janvier 1904 j'obtins, en milieu liquide glucosé, au bout de vingt-quatre heures de culture, des filaments encore plus nombreux et plus développés qu'en bouillon.

Trois semaines plus tard (19 février 1904), la culture était encore composée de formes levures et de formes globulo-filamenteuses. (Voir fig. 5.)

D'autre part, une culture en gélose de formes levures



FIG. 5. — Lit n° 9 (salle Andral). — Bouillon glucosé du 25 janvier 1904. Ensemencé avec une culture pure de formes levures exclusives de quarante-huit heures sur carotte cuite. Etat frais du 19 février 1904.

pures, provenant du premier malade (lit n° 8), futensemencée en milieu liquide glucosé le 28 juillet 1903. En vingt-quatre heures, j'obtins une culture de formes levures pures.

Mais, dès le sixième jour (4 août 1904), la culture contenait un grand nombre de formes globulo-filamenteuses très développées. (Voir fig. 6.)

Macroscopiquement, ces cultures, tant celle provenant du n° 9 que celle provenant du n° 8, avaient l'aspect classique des cultures du champignon du muguet en milieu liquide : il n'y avait pas de voile, le liquide était à peu près clair, et la culture formait un dépôt blanchâtre et assez visqueux au

fond du tube : lorsqu'on l'agitait, le dépôt s'élevait dans le liquide en formant des filaments qui se dissociaient.

Enfin la culture en milieu glucosé provenant du n° 8, était faite dans un grand ballon et je pus, après distillation, y déceler la présence d'alcool par la réaction de l'iode-forme.

Enfin je cultivai, au mois d'août 1903, ces deux cas sur la carotte cuite. Dans les deux cas j'obtins la culture blanche



FIG. 6. — Lit n° 8 (salle Andral). — Bouillon glucosé du 28 juillet 1903. Etat frais du 4 août 1903. (Culture de 8 jours : formes globulo-filamenteuses.)

classique du champignon du muguet, sous forme levure exclusive.

Résumé. — En résumé, les cultures que nous avons faites ont présenté les caractères suivants :

Culture sur carotte cuite :

Forme levure exclusive.

Culture blanche ou un peu grisâtre, saillante et légèrement visqueuse.

Culture en bouillon :

Pas de voile. Dépôt blanchâtre.

Forme globulo-filamenteuse.

Culture en milieu glucosé :

Mêmes caractères macroscopiques qu'en bouillon.

Fermentation alcoolique, peu intense, mais très nette.

Forme globulo-filamenteuse très abondante.

**Conclusion.** — Ainsi, les caractères tirés des cultures en milieu sucré, en bouillon et sur carotte me permettent d'affirmer que, pour les deux cas étudiés, il s'agissait du champignon du muguet.

---



## DEUXIÈME PARTIE

Démonstration expérimentale de l'existence de formes  
bactériennes du champignon du muguet.

---

### CHAPITRE PREMIER

APPARITION DE BATONNETS DANS DEUX CULTURES PURES  
DE FORMES LEVURES.  
EXPÉRIENCES DE DISPARITION ET RÉAPPARITION  
DES BATONNETS.

A. — APPARITION DE BATONNETS DANS DEUX CULTURES PURES  
DE CHAMPIGNON DU MUGUET PROVENANT DU MALADE DU LIT  
N° 9 DE LA SALLE ANDRAL, A L'HÔPITAL TENON. EXPOSÉ  
DU PROBLÈME.

§ 1. — Observation clinique. — Examen microscopique  
de l'exsudat.

Maintenant que j'ai démontré que les formes levures que  
je cultivais étaient bien le champignon du muguet, je vais  
revenir avec quelques détails sur l'histoire du deuxième cas  
d'angine à formes levures exclusives, celui du lit n° 9, car  
c'est le cas qui m'a conduit dans une voie où, au début, rien  
ne me faisait prévoir que j'entrerais.

Observation prise le 17 mai 1903 : *Hôpital Tenon, salle  
Andral (lit n° 9).* — Le malade dont l'exsudat nous a donné  
les cultures qui ont été le point de départ de mes recherches,  
était un bacillaire très cachectisé. Le 17 mai 1903, M. Me-  
netrier remarque sur le voile du palais, la luette, les piliers

antérieurs, la face interne des joues, les gencives au niveau des dernières molaires inférieures, un enduit blanc-grisâtre d'une épaisseur d'un demi-millimètre.

Cet enduit se détache facilement, sauf sur la langue où il est un peu plus adhérent. La langue est humide, la salive donne au papier de tournesol une réaction légèrement acide.

**Examen microscopique de l'exsudat.** — Sur le conseil de M. Menetrier, je fis des préparations de cet exsudat, colorées au bleu de méthylène, pour voir s'il était encore formé de levures, comme celui du n° 8. J'en recueillis une portion sur un tampon de ouate stérilisée dans un tube stérilisé pour les conserver jusqu'au lendemain, n'ayant plus de tubes de culture préparés d'avance.

L'examen sur lames nous montre que l'exsudat est comparable à celui du n° 8 (voir fig. 4) et formé, comme celui-là, de cellules de levures, les unes bourgeonnantes, les autres arrondies ou polygonales par pression réciproque, sans filaments ou du moins de très rares filaments, indépendants des formes levures.

Comme dans le premier cas, il y avait des bâtonnets extrêmement nombreux, auxquels nous n'avions attaché aucune importance lors de ce premier examen.

## § 2. — Cultures pures de formes levures et de formes globulo-filamenteuses.

**Cultures en gélose : formes levures exclusives.** — Le lendemain, 18 mai 1903, j'ensemenciai dans un tube de gélose au bouillon peptoné et alcalin le fragment d'exsudat recueilli la veille sur la ouate stérilisée. Au moment de l'ensemencement, ce fragment était absolument sec, dur comme un petit morceau de parchemin. Je le promenai à l'aide d'un fil de platine stérilisé à la surface de la gélose et je mis le tube à l'étuve à 36 degrés.

Au bout de vingt-quatre heures, le 19 mai, rien n'avait poussé dans mon tube. Je retrouvai le petit fragment d'exsudat sec à la surface de la gélose, sans aucune colonie ni autour de lui, ni sur la traînée du fil de platine. Pensant que cet échec pouvait être dû à l'état de dessiccation des élé-

ments, je diluai le petit fragment dans l'eau de condensation du tube de gélose; il s'y ramollit et s'y désagrégea, puis j'ensemençai la surface de la gélose avec une goutte de cette dilution et je remis le tube à l'étuve à 36 degrés.

Vingt-quatre heures plus tard, le 20 mai, de rares et très petites colonies blanc-grisâtre apparurent sur la gélose. Mais elles étaient si petites et si clairsemées qu'il était impossible de les examiner.

Ce ne fut que le lendemain, 21 mai, quarante-huit heures



FIG. 7. — Lit n° 9. — Gélose du 21 mai 1903. Coloration à la thionine du 22 mai 1903. (Formes levures pures.)

après avoir humidifié le fragment d'exsudat, que les colonies furent suffisamment abondantes pour être examinées. Colorée à la thionine, la préparation montre une culture pure de formes levures, mais arrondies et non bourgeonnantes.

Cette culture est alors repiquée en gélose le jour même, 21 mai.

Le 22 mai, cette culture était abondamment développée, et était formée de cellules ovales et bourgeonnantes. (Voir fig. 7.)

J'en étais donc au troisième passage en gélose à l'état de culture pure de formes levures exclusives.

Du 22 mai au 6 juillet 1903, c'est-à-dire pendant six semaines environ, empêché de m'occuper de cette question, les cultures restèrent abandonnées à la température du laboratoire, sans être recouvertes de capuchons de caoutchouc, bouchées seulement par le coton stérilisé, c'est-à-dire exposées à la dessiccation.

Quand je repris mon travail, j'examinai mes cultures ainsi vieilles. Toutes étaient restées pures. Seulement les formes levures avaient pris l'aspect que j'ai déjà signalé

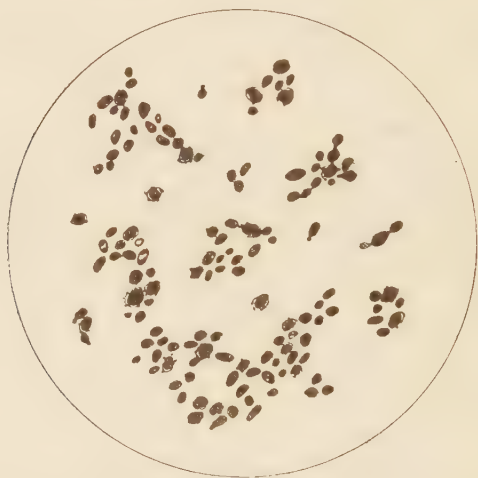


FIG. 8. — Lit n° 9 (salle Andral). — Gélose du 21 mai 1903. Bleu polychrome du 6 juillet. (Culture de six semaines : formes levures pures aréolées.)

dans l'introduction comme caractéristique des cultures vieilles : la cellule de levure paraît formée de deux parties : une partie centrale, colorée plus ou moins irrégulièrement et qui paraît être le protoplasma rétracté, et une partie périphérique, composé d'un fin liséré ; ce liséré fait comme une aréole autour de la partie centrale et présente de place en place des points fortement colorés par le bleu polychrome. Le protoplasme et les grains de l'aréole sont bleus, tandis que le fin liséré constituant l'aréole est rougeâtre. (Voir fig. 8.)

Le 9 juillet, la culture du 21 mai est repiquée en gélose.

En vingt-quatre heures, j'ai une culture de formes levures pures, ovales et bourgeonnantes, sans cet aspect aréolé de la culture vieille. (Voir fig. 9.)

**Cultures en bouillon : formes globulo-filamenteuses.** — C'est alors que je fis la première culture qui me démontra que ces formes levures étaient le champignon du muguet.

J'ensemenciai en bouillon peptoné et alcalinisé cette culture jeune de vingt-quatre heures. En vingt-quatre heures (11 juillet) la culture en bouillon présente l'aspect classique des cultures du muguet : il n'y a pas de voile, le bouillon est à peu près clair, et au fond du tube il existe un abondant dépôt blanchâtre qui s'élève, quand on agite le tube, en formant des filaments dans le liquide. Au microscope, cette culture est formée exclusivement de formes levures bourgeonnantes.

Mais le troisième jour (13 juillet) on voit apparaître dans cette culture des filaments en rapport avec les formes levures, et le 16 juillet ces filaments sont beaucoup plus nombreux. (Voir fig. 10.)

### § 3. — Apparition de bâtonnets dans les cultures pures de formes levures, ou de formes globulo-filamenteuses

Voulant voir si l'aspect aréolé que j'avais observé dans les cultures de six semaines se reproduisait, je continuai les cultures.

Je comptais faire simultanément deux séries de cultures, l'une ayant pour point de départ la culture pure de formes levures en gélose du 9 juillet, l'autre ayant pour point de départ la culture pure de levures et de formes globulo-filamenteuses en bouillon du 10 juillet.

Or ces deux cultures, pures de tout microbe au début, donnèrent ensemble, en une quinzaine de jours, des bâtonnets.

Le 23 juillet, en effet, en examinant ces deux cultures pour voir si l'aspect aréolé était apparu, je fus surpris de voir que dans les deux tubes, à côté des formes levures, étaient apparus des bâtonnets assez polymorphes, ainsi que je l'ai dit dans mon introduction.

**Culture en gélose.** — Une préparation au bleu polychrome

de la culture en gélose montre les éléments suivants (voir fig. 11) :

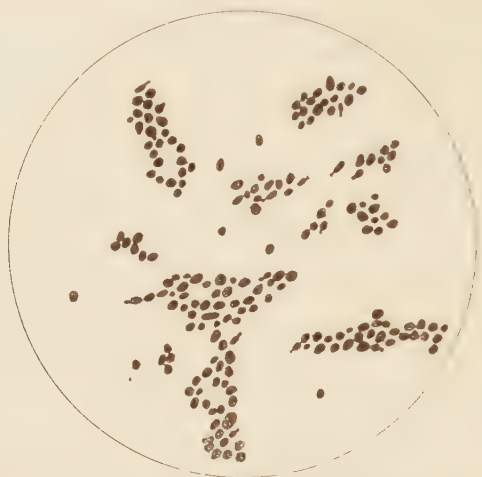


FIG. 9. — Lit n° 9 (salle Andral). — Gélose du 9 juillet 1903. Bleu du 10 juillet 1903. (Culture de vingt-quatre heures, obtenue par ensemencement de la culture représentée par la figure précédente.)

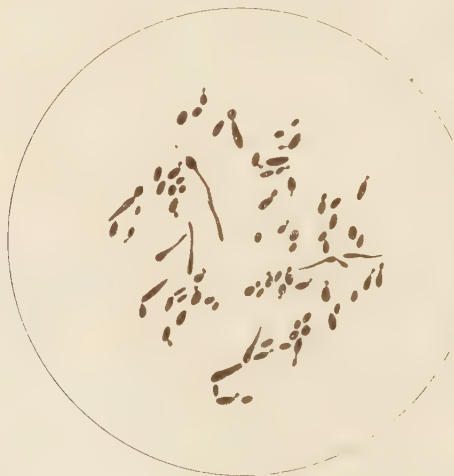


FIG. 10. — Lit n° 9 (salle Andral). — Bouillon du 10 juillet 1903. Bleu du 13 juillet 1903. (Culture de trois jours. Formes globulo-filamenteuses.)

1° Des formes levures; mais, au lieu d'être aréolées, comme je m'y attendais au bout de quinze jours, ces formes

levures sont bien homogènes et colorées en masse, mais plus petites que d'ordinaire;



FIG. 11. — Lit n° 9 salle Andral. — Gélouse du 9 juillet 1903. Bleu du 23 juillet 1903. (Bâtonnets et formes à renflements apparus dans la culture pure de formes de levures représentées par la figure 9.)

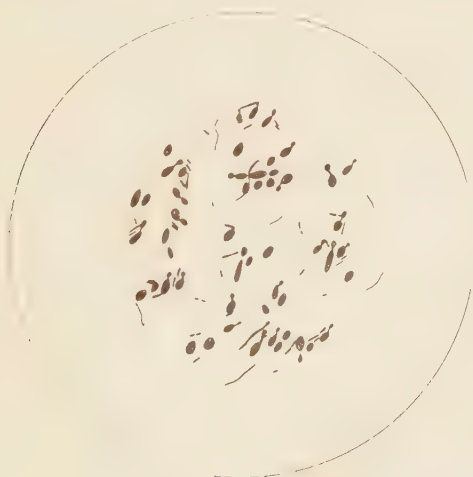


FIG. 12. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture en bouillon du 10 juillet 1903. Bleu polychrome du 23 juillet 1903. (Bâtonnets apparus en treize jours dans la culture pure de formes globulo-filamenteuses représentées par la figure 10.)

2° Des bâtonnets assez longs et minces, analogues à des bacilles, colorés en rose violacé par le bleu polychrome, tantôt isolés, tantôt placés bout à bout;

3° Des bâtonnets avec renflement.

Ce renflement est de taille très variable : entre les bâtonnets à renflement très net et les bâtonnets sans renflement existent tous les intermédiaires, comme on peut s'en convaincre par la figure 11.

Ce renflement n'est pas absolument terminal, mais il est beaucoup plus près d'une extrémité que de l'autre.

Enfin, chose curieuse, c'est lui qui se colore le mieux par le bleu polychrome : il est d'un bleu franc comme le sont les formes levures dans les cultures jeunes, tandis que le bâtonnet est rose violacé ou rougeâtre comme le liséré des cellules aérolées dans les cellules vieilles. Toutes ces formes prennent le gram.

Enfin, à l'examen à l'état frais, les bâtonnets sont mobiles et se déplacent avec ou sans mouvements de flexuosité.

La répartition des bâtonnets et des formes levures est absolument homogène.

Macroscopiquement la culture est parfaitement homogène et ne présente aucune colonie d'aspect différant du reste de la culture.

**Culture en bouillon.** — L'aspect de la préparation de la culture en bouillon est un peu différent. On y voit des formes levures ovales et bourgeonnantes.

Mais les formes globulo-filamenteuses, qui existaient dans cette culture au bout de quelques jours, ont disparu. En revanche on y trouve toute une série d'éléments nouveaux (Voir fig. 12) :

1° Des filaments très minces, indépendants des cellules;

2° Des bâtonnets de deux sortes :

α) Des bâtonnets semblables aux bâtonnets sans renflement de la culture en gélose, mais un peu plus longs;

β) Des bâtonnets courts et trapus, analogues à de gros bacilles.

**Résumé.** — Voilà les faits, que je puis résumer ainsi :

1° Deux cultures, primitivement pures de tout microbe,

présentent à un moment donné de leur évolution des éléments nouveaux très comparables, sinon absolument semblables, et cela simultanément dans un laps de temps à peu près égal à un jour près (14 jours pour la gélose, et 13 jours pour le bouillon).

2° Macroscopiquement les cultures sont parfaitement homogènes. Microscopiquement, les bâtonnets sont régulièrement répartis au milieu des formes normales du champignon du muguet.

3° Dans la culture en gélose, certains bâtonnets ont un renflement qui se colore mieux que le reste de l'élément, ce qui empêche d'interpréter ce renflement comme une spore.

4° Dans la culture en gélose avec bâtonnets, les levures sont plus petites que normalement. En outre, elles sont bien colorées comme les levures jeunes, et n'ont pas d'aréole, comme en ont d'ordinaire les formes levures vieilles.

#### § 4. — Interprétation. — Hypothèses.

C'est cette série de coïncidences qui m'a amené à supposer que ces bâtonnets, longs ou courts, gros ou minces, avec ou sans renflement, pouvaient être des formes du champignon du muguet. Cette hypothèse avait l'avantage d'expliquer à la fois l'apparition simultanée de bâtonnets polymorphes dans deux cultures après vieillissement, l'homogénéité des cultures, aussi bien à l'examen macroscopique que microscopique, la forme si particulière des bâtonnets à renflement, et la modification des levures en gélose, qui, au lieu d'être aréolées et à protoplasme rétracté, sont bien colorées en masse, mais diminuées de taille.

Mais, si plausible que soit cette hypothèse, on pouvait en faire d'autres qui, bien que moins satisfaisantes à mon avis pour rendre compte des particularités de mon observation, n'en étaient pas moins soutenables :

1° Il pouvait y avoir une infection simultanée de mes cultures par un microbe très polymorphe ou par plusieurs microbes;

2° Il pouvait y avoir symbiose d'un microbe avec le champignon du muguet, le microbe ne se développant qu'à un

certain moment de l'évolution de la culture du champignon du muguet.

Mais il suffit d'avoir fait les trois hypothèses sans s'attarder à les discuter plus longuement. C'est à l'expérience et à l'observation qu'il faut demander laquelle des trois est la vraie.

## B. — PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES :

### ALTERNATIVES DE DISPARITION ET RÉAPPARITIONS DES BATONNETS.

#### § 1. — Disparition des bâtonnets par ensemencement d'une culture mixte sur carotte.

**Choix du milieu de culture.** — Le problème était donc posé d'une façon très précise : il fallait déterminer si les formes bacillaires apparues dans mes cultures étaient le résultat d'une infection des cultures, d'une symbiose, ou d'une transformation ainsi que j'inclinai à le penser.

Pour commencer mes recherches, je raisonnai, hypothétiquement, de la façon suivante :

Que l'une ou l'autre des trois hypothèses soit la vraie, je puis, étant donné ce que nous savons de l'influence des milieux sur les microorganismes, trouver un milieu tel que les formes bacillaires disparaissent. Ce résultat étant obtenu, elles ne pourront évidemment réapparaître ultérieurement que s'il s'agit de transformations, ou, à la rigueur, de symbiose.

Je me proposai donc tout d'abord d'essayer de faire disparaître les formes bacillaires par le changement de milieu, et si j'obtenais ce résultat, d'essayer de les faire réapparaître en revenant à la gélose.

Me basant sur ce fait que, ainsi que l'ont montré surtout MM. Roux et Linossier, la carotte cuite est un des milieux les plus favorables, sinon le plus favorable, au développement du champignon du muguet, et sur cet autre fait que ce milieu n'est favorable qu'à un nombre d'espèces relativement restreint, je choisis la carotte cuite comme premier milieu à essayer.

**Préparation des cultures à ensemer.** — Je commençai

done par rajeunir mes cultures, de façon à partir de cultures bien vivaces pour exécuter cette première expérience.

Le bouillon du 10 juillet fut ensemencé en bouillon le lendemain du jour où j'avais observé pour la première fois des bâtonnets dans deux cultures pures de formes levures. Le jour même de l'observation (23 juillet) la gélose du 9 juillet est repiquée en gélose.

Au bout de vingt-quatre heures, la culture en gélose donne des formes levures et des bâtonnets, tous sans renflement.



FIG. 13. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture en bouillon du 27 juillet 1903. Bleu polychrome du 30 juillet 1903. Culture de trois jours contenant de gros filaments longs et courts, des filaments minces, longs et courts et des bâtonnets, obtenus en ensemencant une culture en bouillon semblable à celle représentée par la figure 12<sup>1</sup>).

Au bout de trois jours, la culture en bouillon donne des formes levures ovales et bourgeonnantes, et des bâtonnets épais plus ou moins longs ou trapus. Cette culture est repiquée en bouillon le 27 juillet.

Le huitième jour (30 juillet) la culture en gélose du 23 juillet donne, outre les levures et les bâtonnets, des bâtonnets à renflement.

1. Le dessin de la figure 13 représente, groupés en un seul champ, des éléments qui étaient disséminés dans toute l'étendue de la préparation.

Le même jour, la culture en bouillon du 27 juillet donne des formes levures bourgeonnantes, de gros bâtonnets et des formes intermédiaires entre le bâtonnet et le filament mince et le gros filament normal du champignon du muguet. (Voir fig. 13.)

Ainsi, partant de cultures contenant à la fois les levures et les bâtonnets, j'obtenais d'emblée une culture mixte. Mais en vieillissant seulement huit jours, les bâtonnets subissaient des transformations morphologiques notables : on constate en effet l'apparition de bâtonnets à renflement en gélose, et de bâtonnets de taille intermédiaire aux bâtonnets et aux filaments en bouillon.

C'est de ces cultures mixtes que je partis pour étudier l'influence du changement de milieu.

**Ensemencement en bouillon de cultures mixtes : récolte de cultures mixtes.** — Le 2 août, je mis en culture sur carotte cuite d'une part la gélose du 23 juillet, et de l'autre le bouillon du 27 juillet.

Pour avoir une expérience comparative, j'ensemenciai en même temps mes deux cultures dans un milieu donnant d'emblée une culture mixte quand on l'ensemence avec une culture mixte : le bouillon.

En vingt-quatre heures (3 août) les cultures en bouillon, comme cela s'était passé dans les cultures précédentes (en bouillon ou en gélose), donnent des formes levures et des bâtonnets.

**Ensemencement sur carotte d'une culture mixte en gélose et d'une culture mixte en bouillon : récolte de cultures pures de muguet.** — Mais les cultures sur carotte donnent un résultat tout différent. Macroscopiquement c'est une forte trainée blanchâtre, saillante, visqueuse, comme la culture classique du muguet sur carotte.

Au microscope la culture sur carotteensemencée avec la gélose du 23 juillet (culture de formes levures et de bâtonnets avec et sans renflement) est une culture pure de formes levures exclusives. (Voir fig. 14.)

La carotteensemencée avec le bouillon du 27 juillet (culture de formes levures, de bâtonnets et de formes intermédiaires entre les bâtonnets et les filaments minces et ceux

du muguet donne une culture de muguet type composée



FIG. 14. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture sur carotte du 2 août 1903. Bleu du 3 août 1903. (Culture de vingt-quatre heures, obtenue en ensemençant sur carotte une culture mixte semblable à celle que représente la figure 11.



FIG. 15. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture sur carotte du 2 août 1903. Bleu polychrome du 3 août 1903. (Culture de vingt-quatre heures obtenue en ensemençant sur carotte la culture mixte représentée par la figure 13.)

de formes levures très allongées et de quelques formes globulo-filamenteuses. (Voir fig. 15.)

Ainsi j'avais d'emblée le résultat que je cherchais : un simple changement de milieu suffit pour faire disparaître toutes les formes microbiennes et ne laisser persister que les formes normales du muguet, soit sous forme levure exclusive, soit sous forme globulo-filamenteuse, tandis que l'ensemencement en bouillon des mêmes cultures donne d'emblée comme précédemment, levures et bâtonnets : seulement le passage des bâtonnets de gélose en bouillon donne des bâtonnets plus trapus et plus gros.

Je laissai alors vieillir mes cultures sur carotte et j'en examinai une de temps en temps, à partir du 21 octobre, c'est-à-dire après être restée un peu plus de deux mois et demi à la température du laboratoire, mais exposée à la dessiccation, n'ayant pas capuchonné mes tubes.

Le 21 octobre, la culture, desséchée, est formée de levures et quelques rares filaments de muguet se colorant mal : il n'y a pas trace de bâtonnets.

## § 2. — Réapparition des bâtonnets par le passage de la carotte à la gélose.

Or, partant de cette culture de levures pures, j'obtiens de nouveau des bâtonnets. Le 22 octobre, cette culture, restée pure de microbes pendant près de trois mois, est repiquée en gélose. Le troisième jour, 25 octobre, cette gélose donne une quantité considérable de levures petites et fortement colorées, accompagnées de bâtonnets simples et de bâtonnets à renflement.

Ensemencement en gélose de la culture mixte obtenue : récolte d'une culture mixte, contenant des formes intermédiaires. — Le 26 octobre 1903, la gélose du 22 octobre, contenant ces éléments, est réensemencée en gélose : au bout de vingt-quatre heures, la culture présente les mêmes éléments que la culture mère, mais en outre des formes d'évolution très intéressantes, comme le montre la figure 16 : à côté des formes levures rondes, des bâtonnets isolés ou bout à bout et des bâtonnets à renflement, on remarque des éléments formés par un bâtonnet court portant un renflement énorme atteignant la taille des levures les plus petites :

il semble qu'on assiste au passage de la forme bâtonnet à la forme levure. (Voir fig. 16.)

Vingt-quatre heures plus tard (28 octobre) tous les renflements ont disparu et on n'a plus dans la culture que deux éléments : formes levures et bâtonnets sans renflement.

Ainsi cette deuxième expérience servait de contre-épreuve



FIG. 16. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture sur gélose du 26 octobre 1903. Bleu du 27 octobre 1903. (Culture de vingt-quatre heures obtenue en ensemençant une culture sur gélose formée de levures, bâtonnets et bâtonnets à renflement comparable à celle que représente la figure 11.)

à la première : le retour au milieu primitif (gélose) faisait réapparaître les bâtonnets.

### § 3. — Répétition spontanée de la même expérience.

Mais ne voulant pas n'avoir obtenu ce résultat qu'une fois, je repris, le 3 décembre 1903, la culture sur carotte du 2 août, c'est-à-dire au bout de quatre mois.

L'examen de cette culture montra qu'elle était toujours une culture pure de muguet, formée de levures à protoplasma rétracté et vacuolaire. (Voir fig. 17). Mes cultures sur carotte cuite étaient faites dans des tubes de Roux. Pour entretenir la carotte humide j'avais mis dans le fond du tube

un peu de bouillon peptoné stérilisé, n'ayant pas d'autre liquide stérile sous la main.

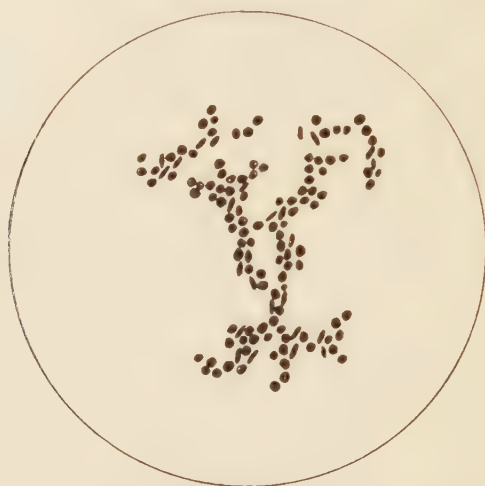


FIG. 17. — Lit n° 9 (salle Andral). — Carotte du 2 août 1903. Bleu polychrome du 3 décembre 1903. (Même culture au bout de quatre mois que celle de la figure. 14.)



FIG. 18. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture sur carotte du 2 août 1903. (Culture développée spontanément dans le bouillon du fond du tube de Roux). Bleu du 3 décembre 1903. Formes levures aréolées; formes globulo-filamenteuses, bâtonnets; bâtonnets à renflement; bâtonnets ressemblant à des bacilles sporulés; spores. (Cf. la figure. 17.)

Le bouillon s'était ensemencé spontanément comme il arrive toujours dans les tubes de Roux.

Mais, au bout de quatre mois de conservation sans capuchon de caoutchouc, la culture du fond du tube formait un magma assez consistant.

J'eus l'idée de regarder ce qui pouvait constituer cette culture.

Or, je constatai que tandis que la culture de la surface de la carotte était une culture pure de muguet, la culture en bouillon du fond du tube était formée de levures, de bâtonnets avec ou sans renflement, et de longs filaments minces, le tout plus ou moins vacuolaire. (Voir fig. 18.) Certains renflements, vides au centre, donnent au bâtonnet l'aspect d'un bacille sporulé; il existe en outre dans la préparation de petits éléments ovoïdes libres, de la taille des renflements, et qui paraissent être des spores séparées des bâtonnets. Je reviendrai plus loin sur cette question de la spore.

#### § 4. — Expérience de contrôle.

En possession de cette double culture, qui à elle seule répétait l'expérience que j'avais déjà faite (obtention d'une culture mixte en partant d'une culture pure de formes levures), j'instituai une expérience cruciale, pensant trancher ainsi la question :

1° La culture de la surface de la carotte est ensemencée en gélose;

2° La culture en bouillon du fond du tube est ensemencée sur carotte.

Pour avoir une expérience comparative, je fis parallèlement deux autres ensemencements :

1° La culture de la surface de la carotte est ensemencée sur carotte;

2° La culture en bouillon du fond du tube est ensemencée en gélose.

De cette façon, j'avais simultanément l'expérience principale, l'expérience comparative et la contre-épreuve. En effet :

1° Je faisais passer la culture pure de muguet (carotte)

sur un milieu favorable aux bâtonnets (gélose). C'était l'expérience principale;

2° Je faisais passer la culture mixte (bouillon du fond du tube) sur un milieu défavorable aux bâtonnets (carotte). C'était la contre-épreuve;

3° J'enseménçais chacune des deux cultures sans les changer de milieu. C'était l'expérience comparative.

Or, voici les résultats que cette expérience m'a donnés :

La culture pure de muguet (carotte) donna sur la gélose, en vingt-quatre heures, une culture pure de formes levures (4 décembre 1903). Huit jours plus tard, le 11 décembre, la culture est toujours une culture pure de formes levures, mais mal colorées et aréolées.

Plus d'un mois plus tard, le 23 janvier 1904 (la culture datant du 3 décembre 1903 avait donc exactement un mois et vingt jours), la culture est toujours une culture pure de formes levures; mais elles ont changé d'aspect : au lieu d'être aréolées et mal colorées, elles sont bien colorées, comme des levures jeunes. Le 24 et le 25 janvier, nouveaux examens : même résultat que le 23 janvier.

Je pensais donc être en présence d'un fait contradictoire aux précédents.

Mais ayant laissé encore vieillir ma culture, le 3 février (au bout de deux mois pleins), la culture est formée de levures, de bâtonnets et de bâtonnets à renflement, et cela dans deux préparations prélevées en des points différents de la culture.

Pensant que les bâtonnets avaient pu échapper à mes examens antérieurs, en se trouvant localisés dans une ou deux colonies seulement que le hasard ne m'avait pas fait regarder, je fis sept nouvelles préparations (ce qui faisait au total neuf préparations), en prenant en des points variés de la culture; or, sur les sept préparations, quatre donnèrent, comme les deux premières, des levures, des bâtonnets et des bâtonnets à renflement; l'une d'elles, même, montrait des formes de transition comme celles que j'ai déjà décrites : un tout petit bâtonnet avec un renflement de la taille d'une petite levure; les trois autres préparations contenaient aussi

des levures et des bâtonnets, mais différaient des premières par l'absence de bâtonnets à renflement.

Ainsi la répartition des bâtonnets était absolument homogène dans toute la culture, et j'étais sûr qu'il n'y en avait pas eu avant le 5 février, puisque toutes les préparations faites le 5 et le 6 février en contenaient.

L'expérience concordait donc avec les précédentes.

Seulement les bâtonnets avaient mis deux mois à apparaître, au lieu de huit à quinze jours, comme précédemment.

Il est intéressant de voir que, si les bâtonnets simples existaient dans les neuf préparations que j'avais faites, les bâtonnets à renflement n'existaient que dans six préparations, et une seule avait des bâtonnets à renflement grossi; cette constatation appuyait l'hypothèse que je m'étais déjà faite que le bâtonnet à renflement est une forme de transition entre le bâtonnet et la levure, car il est variable de forme et tour à tour apparaît et disparaît dans la même culture, ainsi que j'en ai déjà donné un exemple. (Voir p. 36.)

Ainsi, pour la troisième fois, la culture pure de muguet donnait en gélose, après vieillissement de la culture, des formes bacillaires.

Inversement, la culture mixte du fond du tube de Roux, repiquée en carotte, donna en vingt-quatre heures une culture pure de formes levures.

Pour lesensemencements de comparaison, ainsi que je m'y attendais, la culture pure de muguet de la surface de la carotte, repiquée sur carotte, donna une culture pure de muguet, tandis que la culture mixte du fond du tube de Roux, repiquée sur gélose, donna d'emblée des formes levures et des bâtonnets.

## § 5. — Résumé.

Ainsi, j'avais obtenu d'une façon constante les résultats suivants :

1° A trois reprises, en partant d'une culture pure de formes levures, j'avais, sur la gélose et en bouillon, apparition de formes bacillaires, mais jamais d'emblée; en vingt-quatre heures j'avais une culture pure de formes nor-

males du muguet, et il a toujours fallu un laps de temps d'au moins trois jours, et pouvant aller jusqu'à soixante jours, pour que la culture pure de formes levures se transformât en une culture contenant des formes bacillaires;

2° Chaque fois au contraire que je partais d'une culture mixte, j'avais d'emblée, en vingt-quatre heures, sur la gélose et en bouillon, la culture mixte;

3° A deux reprises, en partant de la culture mixte, j'obtins sur carotte une culture pure de champignon du muguet.

J'insiste et j'attire l'attention tout de suite sur les deux faits suivants :

1° En ensemençant une culture mixte en gélose ou en bouillon, on a d'emblée, en vingt-quatre heures, une culture mixte;

2° Tandis que, en ensemençant dans ces milieux une culture pure de formes levures, il faut un laps de temps très variable, mais jamais moindre que trois jours, et en général d'au moins quinze jours à deux mois pour avoir les formes bacillaires.

**§ 6. — Troisième répétition de l'expérience du passage de la carotte à la gélose, mais après deux passages à l'état de levures pures sur carotte.**

Non content du résultat de cette expérience, et prévoyant l'objection que la culture pure de formes levures obtenue en ensemençant sur carotte une culture mixte de levures et de formes bacillaires, pouvait contenir à l'état latent des germes rares d'un bacille, qui, transportés ensuite sur gélose ou en bouillon, se développeraient, je résolus de refaire l'expérience du passage de la carotte en gélose, en me servant de la culture pure de formes levures obtenue en ensemençant, sur carotte, le 23 janvier, la culture pure de formes levures de la surface de la carotte du 2 août 1903 (cinq mois et demi).

Je me disais que, s'il pouvait y avoir des germes latents sur la première culture, en ne prenant que la surface de ce qui avait poussé le deuxième passage devait la purifier complètement.

Pour être bien sûr que cette culture restait pure, j'attendis jusqu'au 3 mars 1904 pour l'ensemencer, c'est-à-dire plus de six semaines.

**Ensemencements en gélose de la deuxième carotte : douze cultures simultanées; examen jour par jour; bâtonnets le quatrième jour.** — Le 3 mars, j'examinai donc cette culture, en faisant des préparations au bleu polychrome et au gram, et je constatai qu'elle était une culture pure de formes levures exclusives. Le jour même je l'ensemenciai en gélose, mais en faisant douze tubes. Je voulais en effet soumettre ces tubes à des températures différentes et pouvoir n'examiner chaque tube qu'une fois à des jours différents pour surveiller l'apparition des bâtonnets : de cette façon je me mettais plus complètement à l'abri d'une objection que m'avait faite M. le professeur Mangin : il me disait en effet qu'en examinant plusieurs fois le même tube on pouvait supposer qu'à l'ouverture du tube il s'était introduit un germe étranger.

Je fis de mes douze tubes trois lots de quatre tubes chacun.

Le premier lot fut placé à l'étuve à 36 degrés.

Le deuxième lot fut laissé à la température du laboratoire, qui était d'environ 20 degrés.

Le troisième lot enfin fut placé dans un endroit frais dont la température ne montait jamais au-dessus de 17 degrés.

De plus, un tube du premier lot fut passé de l'étuve à la température du laboratoire au bout de vingt-quatre heures, et un tube du deuxième lot fut passé de la température du laboratoire à l'étuve au bout de quarante-huit heures.

Le développement du premier lot fut le plus rapide, et celui du troisième fut le plus long.

En vingt-quatre heures, les quatre tubes du premier lot (étuve à 35 degrés) ont poussé abondamment; ceux du deuxième lot (20°) ont poussé, mais beaucoup moins abondamment, et ceux du troisième lot n'ont pas poussé du tout.

Ce n'est qu'au bout de quarante-huit heures que le développement devient appréciable dans le troisième lot et encore seulement dans deux tubes sur les quatre.

Au bout de vingt-quatre heures (4 mars 1904) le tube n° 1

du premier lot et le tube n° 4 du deuxième lot sont examinés. Tous deux ont donné une culture pure de formes levures, mais beaucoup plus bourgeonnantes et beaucoup mieux colorées dans le tube du premier lot (étuve) que dans le tube du deuxième lot.

Le 5 mars, les tubes n° 2 des deux premiers lots sont examinés.

Le 6 mars, les tubes n° 3 des deux premiers lots sont examinés.



FIG. 19. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture sur gélose du 3 mars 1904. Tube n° 1. Etuve à 35 degrés. Vingt-quatre heures de culture. Bleu polychrome : 4 mars 1904. (Culture pure de formes levures bourgeonnantes.)

Le 7 mars, les tubes n° 4 des deux premiers lots sont examinés.

Or, grâce à cet examen jour par jour nous avons vu toutes les transitions entre la culture de formes levures pures du premier jour et la culture avec bâtonnets avec et sans renflement du quatrième jour (7 mars).

L'expérience concordait donc parfaitement avec tout ce que j'avais eu antérieurement, et elle était faite dans des conditions telles qu'on ne pouvait incriminer une contamination des tubes au moment des examens, puisque je n'avais ouvert chaque tube pour l'examen qu'une seule fois.

D'autre part, c'est le premier lot, celui qui avait été mis à l'étuve à 35 degrés, qui donna les résultats les plus nets.



FIG. 20. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture sur gélose du 3 mars 1904. Tube n° 2. Etuve à 35 degrés. Bleu polychrome : 5 mars 1904. (Culture de quarante-huit-heures : formes levures arrondies à grains.)

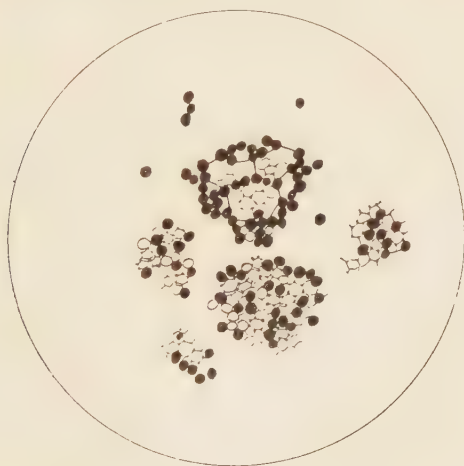


FIG. 21. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture sur gélose du 3 mars 1904. Mise à 20 degrés. Tube n° 3. Bleu polychrome ; 6 mars 1904. (Culture de trois jours : Formes levures aréolées et réunies par des bâtonnets.)

Premier lot. — Au bout de vingt-quatre heures, le 4 mars,

la culture du tube n° 1 est donc une culture de formes levures bourgeonnantes bien colorées. (Voir fig. 19.)

Le deuxième jour, le 3 mars (tube n° 2), les levures sont rondes, non bourgeonnantes, mais présentent à leur périphérie de petits grains d'une couleur un peu rougeâtre au bleu polychrome. (Voir fig. 20.)

Le troisième jour, le 6 mars (tube n° 3), les levures se colorent un peu moins bien et sont plus nettement aréolées.

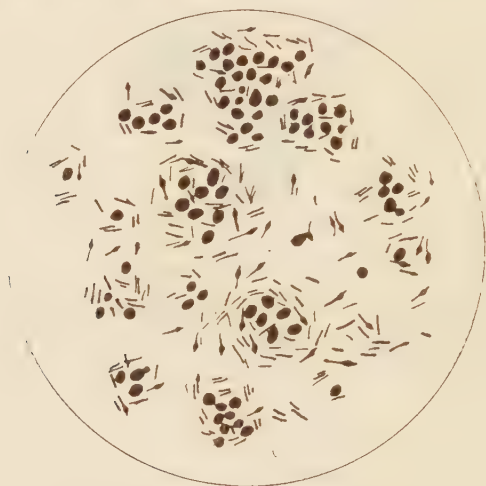


FIG. 22. — Lit n° 9 (salle Andral). — (Culture sur gélose du 3 mars 1904, tube n° 1, mis à l'étuve le 3 mars, et retiré de l'étuve le 4 mars). Gram, 8 mars 1904. (Culture de cinq jours : formes levures, bâtonnets et bâtonnets à renflement.)

En outre, on voit des bâtonnets réunissant deux levures voisines. (Voir fig. 21.)

Enfin, le quatrième jour (tube n° 4) la plus grande partie des levures ont perdu leur aréole. Mais les bâtonnets apparaissent : les uns sont situés entre les cellules, les autres sont libres, enfin certains sont pourvus de renflement. (Voir fig. 22.)

Deuxième lot. — Le deuxième lot donna à peu près la même chose, sauf que toute l'évolution est un peu ralentie, les cultures un peu moins abondantes.

Mais là encore, le quatrième tube, examiné le quatrième

jour, donna des bâtonnets. La seule différence avec le tube correspondant du premier lot, c'est que les bâtonnets y sont moins nombreux et qu'il n'y a pas encore de bâtonnets à renflement.

**Examen du 8 mars : bâtonnets dans différents tubes des deux premiers lots.** — Ayant constaté ainsi, dans ces conditions rigoureuses, l'apparition des bâtonnets, j'examinai le lendemain 8 mars un tube pris au hasard dans chacun des deux lots et je fis de chacun deux préparations, l'une colorée au bleu polychrome, l'autre par la méthode de Gram.

Le tube n° 2 du premier lot (étuve à 35 degrés, qui, examiné le deuxième jour, avait donné des formes levures pures aréolées, donna le 8 mars des levures mal colorées, mais sans aréole, accompagnées de bâtonnets et de formes à renflement.

Le tube n° 4 du deuxième lot (20 degrés) montra aussi des bâtonnets, mais tous sans renflements.

Ce double examen écartait donc l'objection qu'on aurait pu faire à la rigueur que l'apparition des bâtonnets n'avait pas lieu dans tous les tubes en même temps.

Mais les deux tubes qui donnèrent les bâtonnets les plus nombreux, furent ceux qui avaient été changés de température, le tube n° 1 du premier lot, qui avait été sorti de l'étuve et mis à 20 degrés au bout de vingt-quatre heures, et le tube n° 2 du deuxième lot, qui avait été mis à l'étuve au bout de quarante-huit heures de culture.

Dans le tube du premier lot, il n'y avait de différence avec le tube n° 4, examiné la veille (7 mars), que dans le nombre des bâtonnets qui y étaient beaucoup plus nombreux; dans ces deux tubes, il y avait des bâtonnets à renflement. (Voir fig. 22.)

Mais le tube du deuxième lot différait du tube n° 4 examiné la veille, non seulement par le nombre des bâtonnets mais encore par la présence de nombreux bâtonnets à renflement comme il y en avait dans le premier lot.

Enfin les préparations au gram confirmèrent ce que j'avais déjà vu : tous les éléments, levures, bâtonnets et bâtonnets à renflement prennent le gram.

A l'état frais, je constatai une fois de plus la mobilité des bâtonnets avec et sans renflement.

Troisième lot. — Quant au troisième lot, dans ce laps de temps de cinq jours, du 3 au 8 mars 1904, je ne pus examiner que deux tubes sur les quatre, tant le développement était lent à la température de 15 à 17 degrés.

J'ai déjà dit qu'aucun tube n'avait poussé au bout de vingt-quatre heures.

Au bout de quarante-huit heures, le 5 mars, le tube n° 2

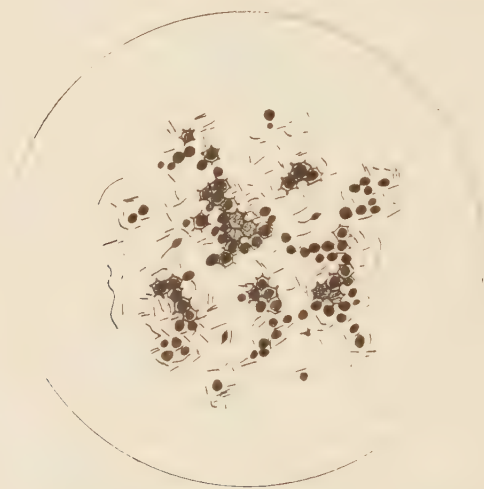


FIG. 23. — Lit n° 9 (salle Andral). — Gélose du 3 mars 1904. (3<sup>e</sup> lot, tube n° 4). Bleu du 23 juin 1904. (Culture de sept semaines : levures, levures aréolées, bâtonnets, bâtonnets à renflement, spirilles.)

est examiné : il montre des levures rondes et aréolées.

Quarante-huit heures plus tard, le 7 mars, le tube n° 4 a poussé d'une façon appréciable : l'examen montre des levures mal colorées, avec grains fortement colorés. J'avais donc là l'aspect que donnaient les deux autres lots dans la phase intermédiaire entre la phase de levures jeunes bourgeonnantes et l'apparition des bâtonnets. J'abandonnai les deux autres tubes de ce lot sans les examiner à ce moment.

Un peu plus d'un mois après, le 23 juin 1904, j'examinai

le tube n° 4 qui n'avait pas encore été ouvert. Or, j'y trouvai des levures et des bâtonnets longs et courts et des formes à renflement accompagnées de quelques formes spirillaires. (Voir fig. 23.)

Plus d'un an plus tard, le 11 mai 1905, à propos d'expériences nouvelles que je décrirai plus loin, j'examinai de nouveau le tube n° 4 : au bout de ce laps de temps, il renfermait outre des levures à protoplasme rétracté, et aréolées, des bâtonnets, mais beaucoup plus gros que le 23 juin 1904, et tous sans renflement, analogues comme taille à ceux que j'obtenais en bouillon.

Le troisième lot ne fit donc pas exception aux deux autres, mais l'apparition des bâtonnets y fut plus tardive, sans que je puisse préciser à quel moment elle eut lieu, n'ayant pas examiné de tube de ce lot entre le 7 mars 1904, où il n'y avait pas encore de bâtonnets, et le 23 juin 1904, où il y en avait.

## C. — SPORES DES VIEILLES CULTURES A BATONNETS.

### FORMES DÉRIVÉES DES BATONNETS.

#### § 1. — Spores.

Voilà la seconde fois que je parle de spores dans mon travail, sans y avoir insisté. Je considère comme une spore un petit élément ovoïde qui se colore, au bleu polychrome, seulement par sa périphérie, de sorte qu'on dirait un petit œuf vide.

J'observai la première fois cet élément en examinant le 13 novembre 1903, c'est-à-dire au bout d'un peu plus de quatre mois, la gélose du 9 juillet qui avait la première donné des bâtonnets le 23 juillet. (Voir fig. 24.)

A la première observation je n'avais aucune idée sur cet élément. Mais depuis, je l'ai observé toutes les fois que j'ai regardé des cultures à bâtonnets vieilles de trois mois ou plus, mais rarement moins. En réensemencant les cultures contenant les éléments ovoïdes, on ne les retrouve pas, mais on trouve toujours des bâtonnets dans la jeune culture.

C'est en m'appuyant sur ces caractères de coloration et

ces caractères morphologiques et physiologiques que je considère cet élément comme une spore fournie seulement par le bâtonnet, car je ne l'ai jamais vu dans les cultures restées composées de formes levures exclusives.

§ 2. — **Formes dérivées du bâtonnet ou de la spore.**

L'examen de la gélose du 9 juillet 1903, fait le 13 novembre 1903, me montra, outre cette spore, des levures vieilles,

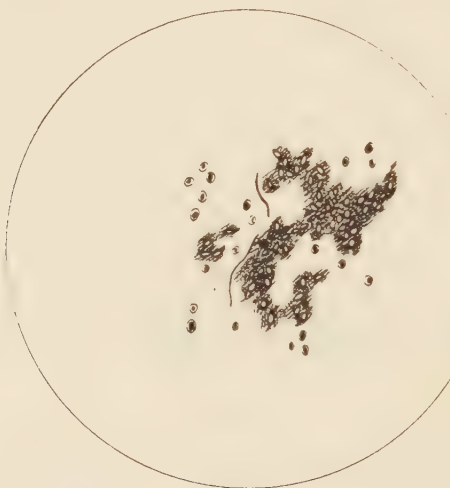


FIG. 24. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture sur gélose du 9 juillet 1903. Bleu polychrome du 13 novembre 1903. (Culture de quatre mois, qui avait eu des bâtonnets le 23 juillet. [Voir figure 41.] Levures aërolées, spirilles et spores.)

des bâtonnets, et de petits filaments minces, tortueux, spirillaires (voir fig. 24); il y avait en outre beaucoup de formes d'involution des levures.

**Formes leptothrix.** — Or, en réensemencant cette gélose le jour même de l'examen, en gélose, je n'obtins qu'une culture très pauvre, qui, examinée au bout de quelques jours, était formée uniquement de longs filaments semblables aux leptothrix de la bouche.

Pour le moment, je ne fais que signaler cette observation que j'utiliserai ultérieurement à propos d'autres expériences,

car la culture dont je parle, réensemencée à plusieurs reprises, ne me donna aucun résultat.

Mais au cours de ces premières recherches que je viens de relater, j'eus l'occasion d'observer incidemment, dans quelques milieux, d'autres formes dérivées des bâtonnets.

**Formes spirillaires.** — Ainsi, en ensemençant en bouillon, le 28 octobre, la gélose du 26 octobre 1903, qui avait donné la veille des éléments à renflement très grossi (voir



FIG. 25. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture en bouillon du 28 octobre 1903. Bleu polychrome du 8 décembre 1903. (Culture de dix jours : formes levures et formes spirillaires, obtenues en partant d'une culture de formes levures et bâtonnets.)

fig. 16), mais qui, le 28 octobre, ne contenait plus que des levures et des bâtonnets, j'obtins, au bout d'un mois environ (8 décembre 1903), à côté des formes levures, de longues formes spirillaires. (Voir fig. 25.) A l'état frais ces éléments se déplacent grâce à des mouvements de flexuosité. Une préparation au gram a montré que ces formes spirillaires prennent le gram.

**Succession de formes observée dans une même culture.** — En examinant ultérieurement la gélose du 26 octobre 1903, qui avait servi à ensemencher ce bouillon le 28 octobre, j'observai toute une succession de formes. Le 11 novembre,

il n'y a que des levures et des bâtonnets, comme le 28 octobre. Mais le 23 janvier 1904, au bout de trois mois, il y a beaucoup moins de bâtonnets; en revanche ils sont beaucoup plus longs et un peu granuleux et ressemblent à ces formes spirillaires que je viens de décrire dans le bouillon. Je constate que ces formes spirillaires prennent le gram comme les autres.

Quelques jours plus tard, le 4 février 1904, ces formes



FIG. 26. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture sur carotte du 2 août 1903. (Culture développée spontanément dans le bouillon du fond du tube de Roux.) Bleu du 3 décembre 1903. Formes levures aréolées; formes globulo-filamenteuses, bâtonnets, bâtonnets à renflement; bâtonnets ressemblant à des bacilles sporulés; spores.

spirillaires ont disparu: en revanche, les bâtonnets ont fait une nouvelle apparition et quelques-uns sont pourvus de renflement.

Voilà donc une même culture qui a renfermé tour à tour des bâtonnets à renflement, puis des bâtonnets sans renflement, puis des formes spirillaires, puis de nouveau des bâtonnets, dont un certain nombre avec renflement: on ne peut expliquer évidemment cette succession de formes qui apparaissent tour à tour, que par l'évolution d'un même organisme.

Evolution d'une culture sur carotte. — La culture sur carotte du 11 janvier 1904,ensemencée avec le bouillon du fond du tube de Roux de la carotte cuite du 2 août 1903 (cellules, bâtonnet et spores, voir fig. 26), donna aussi de longs filaments minces analogues au leptothrix. (Voir fig. 27.) Ces formes prennent aussi le gram. Il est à noter que, n'ayant plus de tubes de Roux, j'avais mis la carotte dans un tube à essai ordinaire et que le liquide du fond

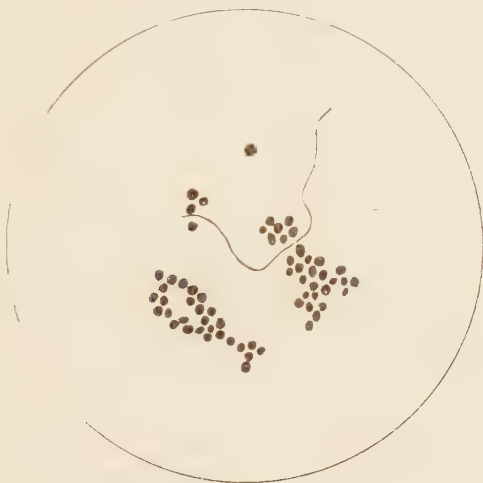


FIG. 27. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture sur carotte du 11 janvier 1904. Bleu polychrome du 3 mars 1904. (Culture de six semaines environ, obtenue en partant de la culture représentée par la figure 26.)

du tube s'était évaporé très rapidement, ce qui avait amené une dessiccation rapide de la carotte.

Culture sur pomme de terre. — La culture sur pomme de terre en tube de Roux m'a donné des résultats intéressants.

Ce fut encore la gélose du 26 octobre que j'ensemenciai sur pomme de terre, mais le jour même (27 octobre) où je constatai les formes à renflement grossi. (Voir fig. 16.) J'eus le même résultat qu'avec la carotte. Les formes levures seules se sont développées en vingt-quatre heures. Mais le 11 novembre 1903, c'est-à-dire en quinze jours, les bâtonnets réapparaissent, mais tous sans renflement. (Voir fig. 28.)

Bâtonnets segmentés en petits cocci. — En réense-



FIG. 28. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture sur pomme de terre du 27 octobre 1903. Bleu polychrome du 11 novembre (Culture de quinze jours qui, le premier jour, était une culture pure de levures. — Formes levures et bâtonnets.)

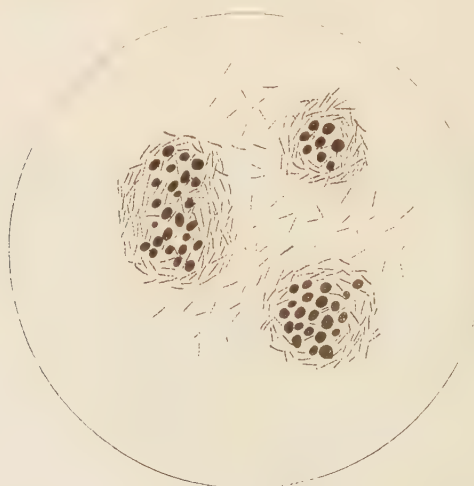


FIG. 29. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture sur gélose du 11 novembre 1903. Bleu polychrome du 8 décembre 1903. (Culture de vingt-sept jours, obtenue en partant de la culture représentée par la figure 28.)

mençant en gélose cette culture mixte, le 11 novembre,

j'obtins d'emblée une culture mixte. Mais le 8 décembre, c'est-à-dire au bout de trois semaines, j'observai une modification curieuse des bâtonnets : ils sont segmentés et ont plutôt l'aspect de courtes chaînettes de cocci que de bâtonnets. (Voir fig. 29.)

#### D. — CULTURES EN MILIEU GLUCOSÉ.

En milieu glucosé, j'obtins les résultats suivants : le 25 janvier j'ensemenciai cinq tubes de glucose chacune avec une culture différente.

Trois furent ensemencés avec des cultures dérivant de la gélose du 23 juillet, et deux avec des cultures dérivant du bouillon du 27 juillet, ces deux cultures ayant été des cultures à bâtonnets, ainsi que je l'ai déjà dit. (Voir pages 26 et 28.)

J'avais donc les deux lots suivants :

**Premier lot.** —  $\alpha$  Deux tubes sont ensemencés avec des cultures pures de levures :

Le premier tube est ensemencé avec une culture sur gélose de quarante-huit heures, datant du 23 janvier et composée de formes levures pures.

Le deuxième tube est ensemencé avec la culture sur carotte du 23 janvier, culture de quarante-huit heures, (deuxième passage sur la carotte à l'état de levure pure) et formée aussi, le 25 janvier, uniquement de formes levures.

$\beta$ ) Un tube est ensemencé avec une culture mixte de levures et de bâtonnets.

Ce tube est ensemencé avec une culture en bouillon du 23 janvier 1904, formée de levures et de gros bâtonnets. Elle venait elle-même de la culture en gélose du 26 octobre 1903, qui, le 23 janvier, était une culture de formes levures et de longs bâtonnets spirillaires.

**Deuxième lot.** — Deux tubes sont ensemencés avec des cultures de formes levures.

Le premier tube est ensemencé, toujours le 25 janvier 1904, avec une culture en gélose du 23 janvier, formée de levures pures.

Le deuxième tube est ensemencé avec une culture en

bouillon du 23 janvier 1904, et formée de levures pures, mais très allongées.

**Résultats. — Aspect macroscopique des cultures.** — *Cultures venant de cultures en bouillon : voile ; cultures venant de cultures en gélose : pas de voile.* — En vingt-quatre heures (26 janvier 1904) les cinq tubes ont poussé.

Mais les deux tubes provenant de cultures dérivées du



FIG. 30. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture en milieu glucosé du 25 janvier 1904. Bleu polychrome du 26 janvier 1904. (Culture de vingt-quatre heures obtenue en ensemençant une culture mixte en bouillon de la série de la gélose du 26 octobre.)

bouillon du 27 juillet diffèrent des trois autres en ce que, au lieu d'avoir l'aspect classique des cultures du muguet en milieu liquide, il y a, outre le dépôt normal, un voile. Non seulement les deux tubes en glucose présentèrent cet aspect, mais le bouillon du 23 janvier de cette série le présenta aussi.

Au contraire les tubes de la série de la gélose n'avaient pas de voile.

**Examens microscopiques.** — Dans le premier lot, seul le tube de glucose ensemené avec une culture mixte (voir le tableau) donna quelques bâtonnets, mais très minces et assez

longs : en tous cas ils étaient très peu nombreux. (Voir fig. 30.)



FIG. 31. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture en milieu glucosé du 25 janvier 1904. Bleu polychrome du 25 janvier 1904. (Culture de vingt-quatre heures obtenue en ensemençant une culture sur carotte du 23 janvier 1904.)



FIG. 32. — Lit n° 9 (salle Andral). — Bouillon glucosé du 25 janvier 1904. Ensemencé avec une culture pure de formes levures exclusives de quarante-huit heures sur carotte cuite. Etat frais du 19 février 1904.

En vingt-quatre heures, le tube du premier lot venant de

la culture sur carotte du 23 janvier donna la forme globulo-filamenteuse du muguet. (Voir fig. 31. Les deux autres ne donnèrent que la forme levure. Mais au bout de quelques jours la forme globulo-filamenteuse apparut.

Les deux tubes de la série du bouillon donnèrent aussi des levures, puis, au bout d'un temps plus ou moins long, apparut la forme globulo-filamenteuse du muguet. Mais, au lieu d'être typique, comme dans le premier lot, elle est



FIG. 33. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture en milieu glucosé du 25 janvier 1904. Etat frais du 20 février 1904. (Culture obtenue en ensemençant une culture en bouillon du 23 janvier 1904, de la série du bouillon du 27 juillet 1903.)

formée de levures tellement allongées, qu'on dirait presque une culture pure de filaments. (Voir fig. 33.) Voile et dépôt sont formés des mêmes éléments. Ainsi, présence d'un voile et grand allongement des levures, en glucose, caractérisent les cultures qui ont passé par le bouillon en y séjournant assez longtemps.

Dans tous les tubes, les filaments augmentèrent en vieillissant. (Voir fig. 31 et 32.)

Evolution de la culture en glucose du 25 janvier venant du bouillon du 23 janvier 1904, de la série du bouillon du 27 juillet 1903. — Enfin la culture en glucose du 25 janvier

1904,ensemencée avec le bouillon du 23 janvier appartenant



FIG. 34. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture en milieu glucosé du 23 janvier 1904, obtenue en ensemençant une culture en bouillon du 23 janvier 1904, appartenant à la série du bouillon du 27 juillet 1903. (Dépôt : culture de vingt-quatre heures.

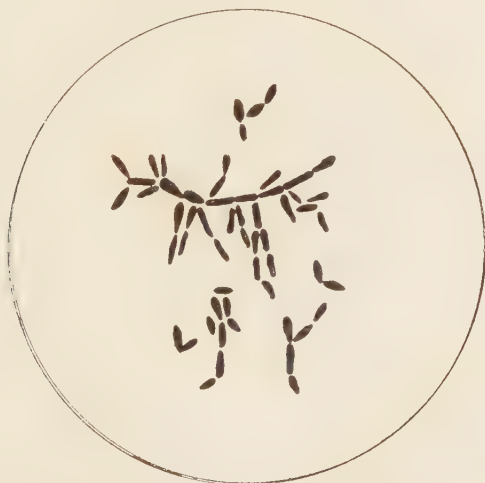


FIG. 35. — Lit n° 9 (salle Andral). — Voile de la même culture que la figure 34. (Culture de vingt-quatre heures. Levures très allongées.)

à la série du bouillon du 27 juillet, donna en vingt-quatre

heures une culture avec un voile et un dépôt formés tous



FIG. 36. — Lit n° 9 (salle Andral). — Même culture que les deux figures précédentes, au bout de huit jours (2 février). (Levures et leptothrix.)



FIG. 37. — Lit n° 9 (salle Andral). — Même culture que les trois figures précédentes, au bout de vingt jours (15 février). (Levures, leptothrix, bâtonnets; formes intermédiaires.)

deux de levures pures un peu allongées. (Voir fig. 34 et 35.)

Le 2 février on y trouve des formes globulo-filamenteuses



FIG. 38. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture sur carotte du 3 décembre 1903 (série de bouillon du 27 juillet 1903). Bleu du 2 décembre 1903. Culture de neuf jours. Levures et formes globulo-filamenteuses.)



FIG. 39. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture sur gélose du 12 décembre 1903. Bleu polychrome du 14 décembre. (Culture de quarante-huit heures.)

accompagnées de filaments longs et minces qui nous ramènent à la forme leptothrix. (Voir fig. 36.)

Enfin, le 15 février 1904, cette culture est composée de formes globulo-filamenteuses accompagnées de formes intermédiaires au bâtonnet et au filament, et de bâtonnets. (Voir fig. 34, 35, 36 et 37.)

Il est remarquable que dans la série du bouillon du 27 juillet, les bâtonnets qui avaient disparu par le passage sur la carotte du 2 août, n'ont pas reparu avant le 13 février dans le glucose du 25 janvier.

En effet, il n'y en a eu, à des examens répétés, ni sur la

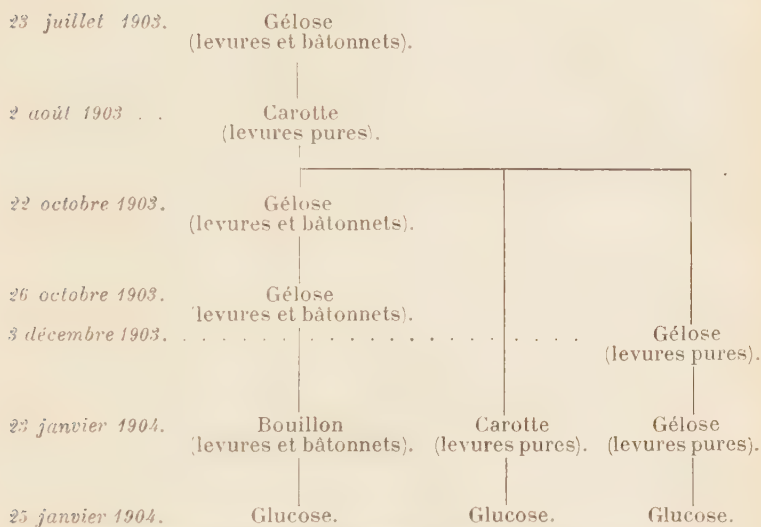
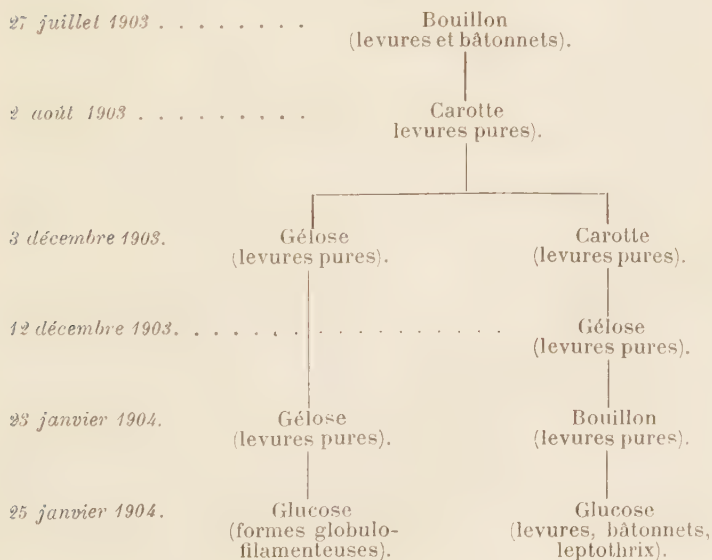


FIG. 40. — Lit n° 9 (salle Andral). — Même culture que la figure précédente. Bleu polychrome du 16 décembre. (Culture de quatre jours.

gélose du 3 décembre, puis du 23 janvier, d'un côté, ni sur la carotte du 3 décembre (voir fig. 38), sur la gélose du 12 décembre, ni dans le bouillon du 23 janvier 1904, de l'autre côté.

Mais, en revanche, il y a eu beaucoup plus de formes globulo-filamenteuses, même en gélose. Mais cette gélose du 12 décembre 1904, examinée presque jour par jour (les 14, 15, 16, 18, 20, 21 et 23 décembre 1903, et les 15 et 23 janvier 1904), m'a fait assister à la disparition progressive des filaments et au retour des levures très allongées à la forme de levures arrondies. (Voir fig. 39, 40 et 41.)

Tableau résumant la filiation des cultures en glucose  
du 25 janvier 1904.

1<sup>er</sup> Lot.2<sup>e</sup> Lot.

## E. — RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES PRÉCÉDENTES. — INTERPRÉTATION.

## § 1. — Résumé.

En résumé, les expériences précédentes établissent les faits suivants :

1<sup>re</sup> Partant de cultures pures de formes levures, j'obtins des cultures mixtes de levures et de bâtonnets, et en partant

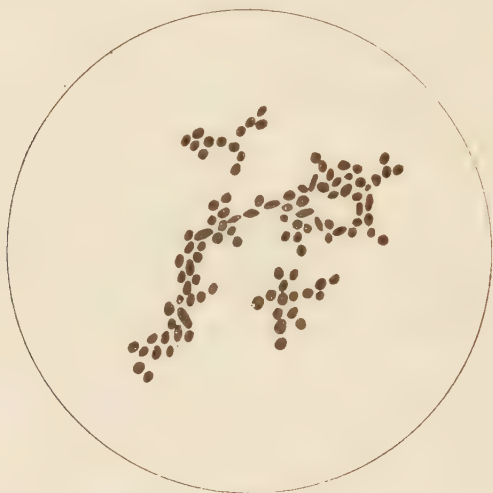


FIG. 41. — Lit n° 9 (salle Andral). — Même culture que celle des figures 39 et 40. Bleu polychrome du 23 décembre 1903. (Culture de onze jours.)

de cultures mixtes, j'obtins des cultures pures de formes levures.

En effet, en ensemençant sur la carotte une culture sur gélose ou en bouillon contenant des formes levures et des formes bactériennes, les bâtonnets disparaissent et on obtient une culture pure de formes levures.

Inversement et à trois reprises différentes, après deux passages sur la carotte à l'état de levures pures, représentant ensemble une durée de sept mois (1<sup>re</sup> carotte : 2 août 1903-27 janvier 1904; 2<sup>e</sup> carotte : 23 janvier 1904-3 mars

1904, les cultures, repiquées en gélose, donnèrent de nouveau les bâtonnets.

Mais si j'ai eu des levures sans bâtonnets, je n'ai jamais eu de bâtonnets sans levures.

2° En partant de cultures pures de formes levures, on n'obtient jamais en gélose ou en bouillon de formes bactériennes qu'après un laps de temps variant de trois jours à deux mois.

Au contraire, les cultures mixtesensemencées en gélose ou en bouillon donnent d'emblée une culture mixte (en vingt-quatre heures).

3° Quand les bâtonnets ont disparu par le passage sur la carotte, leur réapparition est capricieuse et peut se faire attendre pendant six mois, après plusieurs passages successifs en différents milieux sous formes levures.

Dans la même culture, on voit les bâtonnets varier de forme et de nombre, tour à tour prendre et perdre le renflement, s'allonger et devenir spirillaires, augmenter ou diminuer de nombre d'un jour à l'autre.

4° En gélose, et une fois sur la carotte, j'ai eu des formes analogues au leptothrix, à l'état pur sur la gélose, accompagnant les levures sur la carotte.

5° Dans les différents milieux, on trouve des formes intermédiaires au bâtonnet à renflement et à la levure, au bâtonnet et au filament mince analogue au leptothrix, au filament mince et au filament normal du champignon du muguet.

6° En milieu sucré et en bouillon, j'ai eu la forme globulo-filamenteuse du muguet.

7° Toutes ces formes, bâtonnets simples, longs ou minces, gros ou courts, bâtonnets à renflement, longues formes spirillaires, filaments minces analogues au leptothrix, toutes ces formes prennent le gram comme les formes levures et les formes globulo-filamenteuses normales du champignon du muguet.

8° Les bâtonnets et les formes spirillaires sont mobiles; les formes leptothrix ne le sont pas.

## § 2. — Interprétation.

**Conclusion.** — De ces expériences, je tirai la conclusion que l'hypothèse que j'avais faite au début de mes recherches était la vraie et que j'étais en présence de formes bacillaires du champignon du muguet.

En effet, si j'avais eu affaire à une association, il paraît de toute évidence que, du jour où le milieu faisait disparaître cet élément, la culture était purifiée et que l'élément étranger ne devait plus reparaitre dans la suite.

D'autre part, on ne s'expliquerait pas comment un bacille poussant aussi facilement en vingt-quatre heures sur la gélose et en bouillon, quand on l'y ensemence d'une façon visible, mettrait un laps de temps pouvant atteindre deux mois pour apparaître dans une culture où il serait hypothétiquement à l'état latent.

**Objection.** — Néanmoins, et bien que ces faits me parussent suffisamment démonstratifs, je voulais répondre à une objection qu'à la rigueur on pouvait faire, et que M. Sabouraud me fit le premier.

On pouvait en effet supposer qu'il s'agissait, non d'une association banale, mais d'une symbiose, dans laquelle le bacille deviendrait latent à certains moments et dans certains milieux pour réapparaître plus tard.

M. Sabouraud a en effet signalé de pareils faits au sujet des champignons des teignes.

**Expériences à faire pour répondre à l'objection.** — Aussi, pour répondre à cette objection, je résolus de faire de nouvelles expériences.

Je raisonnai donc hypothétiquement de la façon suivante :

S'il s'agit de symbiose, ou même, à la rigueur, d'association banale, je dois arriver à faire la séparation des deux germes, plus ou moins facilement. Une fois cela obtenu, le bacille, si c'est un bacille, doit rester indéfiniment sous cette forme et ne plus faire retour à la forme levure.

Si, au contraire, mon hypothèse, fortifiée déjà par ma première série de recherches, est la vraie, d'une part j'aurai difficilement la séparation des deux formes, puisqu'il s'agira

de colonies dans lesquelles les deux formes naissent l'une de l'autre, d'autre part, même si j'arrive à avoir la forme bacillaire pure, ce bacille n'étant qu'une forme du champignon du muguet, doit facilement faire retour à la forme levure ou à la forme globulo-filamenteuse.

En conséquence, la première chose à faire, au point où j'en étais, était de chercher à obtenir en cultures pures la forme bacillaire, comme j'avais obtenu en culture pure la forme levure ou la forme globulo-filamenteuse, en partant de la culture mixte.

Mais entre temps, dans la salle des femmes du service de M. Menetrier, un nouveau cas de muguet se produisit, qui était formé presque exclusivement de bâtonnets, de telle sorte que j'en entrepris l'étude avant de mettre à exécution le programme que je viens d'exposer.

---

## CHAPITRE II

### OBSERVATIONS D'EXSUDATS A BATONNETS. ESSAIS DE SÉPARATION DES FORMES LEVURES ET DES BATONNETS : MOYENS ORDINAIRES : ÉCHEC. RÉUSSITE PAR LE VIEILLISSEMENT DES CULTURES : CULTURES PURES DE BATONNETS.

A. — OBSERVATIONS CLINIQUES D'EXSUDATS A BATONNETS. CULTURES PURES DE FORMES LEVURES ; CULTURES PAUVRES EN BATONNETS ; CULTURES A COCCI.

#### § 1. — Observations d'exsudats à bâtonnets.

Au mois de janvier 1904, alors que je n'avais pu encore terminer ma première série d'expériences, j'eus l'occasion d'observer, toujours dans le service de mon maître M. Menetrier, mais à la salle des femmes, un muguet remarquable par la présence presque exclusive de bâtonnets dans l'exsudat.

Observation clinique : *Hôpital Tenon, Salle Béhier, Lit n° 22 (Femmes)*. — La malade dont il s'agit était une femme atteinte de tuberculose pulmonaire chronique, à la période terminale, avec fièvre hectique. Le muguet apparut le 7 janvier 1904, et la malade mourut le 16 du même mois.

La langue était couverte de larges plaques blanches, entremêlées de quelques plaques jaunâtres. La bouche était humide. Cliniquement donc, les caractères particuliers de ce muguet étaient l'humidité de la bouche et la présence de plaques jaunâtres au milieu des plaques blanches du muguet.

Examen microscopique. — Mais c'est surtout sous le

microscope que cet exsudat différait du muguet classique.

Au milieu de très rares débris épithéliaux, on voit une multitude de bâtonnets, de taille très variable.

Ce n'est que par un examen prolongé de la préparation qu'on trouve de temps en temps un champ contenant une ou deux formes levures avec ou sans filaments, isolées au milieu de ces innombrables bâtonnets, dont la gamme de tailles rappelle celle que j'avais observée dans mes expériences précédentes. (Voir fig. 42.)



FIG. 42. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Exsudat lingual. Gram-éosine du 7 janvier 1904. (Tous les bâtonnets et la levure du champ représenté ont pris le gram.)

Je constate que ces bâtonnets si polymorphes prennent tous le gram.

Quelques mois plus tard, au mois d'août de la même année, mon collègue Paiseau me communiqua, grâce à l'obligeance de M. le Dr Achard, dont il était l'interne, des préparations d'un exsudat de muguet à bâtonnets, absolument superposables à mes préparations.

Les bâtonnets étaient tellement prédominants qu'à cette époque M. Achard pensa qu'il ne s'agissait pas de muguet.

Cet exsudat lingual était survenu chez un malade atteint de fièvre typhoïde, du service de M. Achard.

Mais seul le cas du service de M. Menetrier fit l'objet d'une longue étude de ma part.

Evolution de l'exsudat. — Le 11 janvier 1904, je fais un nouvel examen de l'exsudat. Je constate que les formes levures et globulo-filamenteuses sont plus nombreuses que le 7 janvier. (Voir fig. 43.)

Le 15 janvier, je constate que les plaques jaunâtres de la surface de la langue ne sont en réalité jaunâtres que superficiellement.

La face de ces plaques qui est appliquée sur la langue est



FIG. 43. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Exsudat lingual. Bleu polychrome du 11 janvier 1904. (Les levures et filaments sont plus nombreux.)

en effet franchement blanche comme le reste de l'exsudat.

En outre, les formes levures et les formes globulo-filamenteuses ont encore augmenté et les bâtonnets prennent moins bien le gram que le 7 janvier.

Ainsi du 7 janvier au 15 janvier, les examens successifs de l'exsudat montrent un développement progressif des formes levures et des formes globulo-filamenteuses, et une régression des bâtonnets qui, en même temps qu'ils diminuent de nombre, perdent un peu de leur aptitude à prendre le gram.

## § 2. — Cultures.

Cultures obtenues en ensemençant l'exsudat. — Cultures mixtes, à bâtonnets ou à cocci, mais où les levures dominant. — En partant de cet exsudat (salle Béhier, n° 22), je fis trois séries de cultures.

En effet, l'exsudat est ensemencé une première fois en gélose le 7 janvier 1904, une deuxième fois le 9 janvier, et une troisième fois le 11 janvier 1904.

Le 7 janvier, deux tubes de gélose sont ensemençés avec

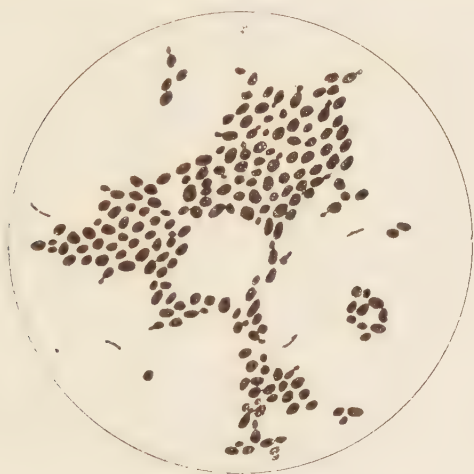


FIG. 44. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture sur gélose du 11 janvier 1904, mise à l'étuve le 12 janvier 1904. Bleu polychrome du 13 janvier 1904. (Cette culture a été obtenue en ensemençant l'exsudat représenté par la figure 43.)

la même parcelle d'exsudat et sont laissés à la température du laboratoire.

Le 9 janvier, quarante-huit heures plus tard, rien n'ayant poussé dans les tubes, je reprends dans un des tubes une parcelle de l'exsudat resté à la surface de la gélose, et je m'en sers pour ensemençer deux nouveaux tubes.

Aucun de ces quatre tubes n'ayant poussé le 11 janvier, j'ensemence un cinquième tube, en prenant une nouvelle parcelle d'exsudat sur la langue de la malade.

Au bout de vingt quatre heures, le 12 janvier, rien n'ayant encore poussé, le tube du 11 janvier est mis à l'étuve.

En vingt-quatre heures, j'obtiens une culture formée de deux sortes de colonies, petites et un peu surélevées, les unes blanches, les autres jaunes.

L'examen montre que ces deux sortes de colonies sont formées des mêmes éléments : des formes levures bourgeonnantes accompagnées de bâtonnets excessivement rares.



FIG. 45. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture sur gélose du 11 janvier 1904. Colonie blanche. Bleu polychrome du 15 janvier. (Culture de quatre jours. Levures, bâtonnets et bâtonnets à centre vide.)

Ainsi, en ensemençant un exsudat formé presque exclusivement de bâtonnets, j'avais une culture presque exclusivement formée de levures (voir fig. 44 : le rapport des deux sortes d'éléments était renversé).

Le surlendemain, 15 janvier, quatre jours après l'ensemencement, j'examine de nouveau le même tube. Je fais deux séries de préparations : trois sont faites avec des colonies blanches et quatre sont faites avec des colonies jaunes.

Les trois premières montrent que les colonies blanches sont composées de formes levures et de tout petits bâtonnets, dont un certain nombre ne sont colorés que par leurs extré-

mités, comme j'en avais déjà observé dans ma première série d'expériences. (Voir fig. 45.)



FIG. 46. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Colonie jaune du même tube que la figure précédente. Bleu polychrome du 15 janvier 1904. (Levures et cocci.)



FIG. 47. — Lit n° 22 (salle Béhier). — La même culture que les figures 45 et 46, deux jours plus tard. Bleu polychrome du 17 janvier 1904. (Culture de six jours : levures ; bâtonnets et bâtonnets à centre vide ; spores.)

Les quatre autres montrent que les colonies jaunes sont

composées de deux éléments : des formes levures et des cocci, groupés comme les levures. Voir fig. 46. J'interprétais alors ces cocci comme étant probablement des staphylocoques dorés et j'attribuai à leur présence la coloration jaune des colonies qui en contenaient.

Pensant que les bâtonnets à centre vide étaient des bâtonnets en train de sporuler, je remis le tube à l'étude le 16 jan-



FIG. 48. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture sur gélose du 9 janvier 1904. Mise à l'étuve le 14 janvier. Culture de quarante-huit heures. Bleu polychrome du 16 janvier. Levures et très rares bâtonnets (Il n'y en a pas dans tous les champs.)

vier et l'examinai de nouveau le 17 janvier, après vingt-quatre heures de séjour à l'étuve.

L'examen me montra, en effet, que les colonies blanches contenaient toujours des formes levures, mais qu'au lieu de ne contenir que des bâtonnets et des bâtonnets colorés seulement aux extrémités, elles renfermaient le même élément ovale non coloré que j'avais obtenu dans les vieilles cultures à bâtonnets de ma première série d'expériences, et que je considère comme une spore. (Voir fig. 47.)

Pendant ce temps, j'avais mis à l'étuve, le 14 janvier 1904, les quatre tubes des deux premières séries de culture, qui jusque-là étaient restés stériles.

En vingt-quatre ou quarante-huit heures les quatre tubes ont poussé.

Des deux tubes de la série du 7 janvier, l'un donna une culture de formes levures accompagnées de très rares bâtonnets comme en avait donné le tube du 11 janvier (voir fig. 44); l'autre donna une culture formée des mêmes éléments accompagnés de cocci que je considérai, ainsi que ceux du 11 janvier, comme des staphylocoques.

Les deux tubes de la série du 9 janvier donnèrent tous deux une culture de formes levures accompagnées de très rares bâtonnets. (Voir fig. 48.)

Ainsi dans les trois séries, en partant du même exsudat, la culture donnait le même résultat : le renversement du rapport des formes levures aux bâtonnets. De plus, dans deux tubes surgissaient des cocci.

En possession de ces cultures mixtes contenant beaucoup de formes levures et très peu de bâtonnets, je résolus de tâcher de faire développer les bâtonnets, pour ensuite essayer de séparer les bâtonnets et les formes levures, simultanément sur les cultures de ce deuxième cas et sur celles du premier cas (salle Andral, n° 9), sur lequel j'avais fait ma première série d'expériences.

J'abandonnai les deux tubesensemencés en premier lieu le 7 janvier, parce qu'ils avaient été trop longs (du 7 au 15 janvier) avant de se développer et que je voulais opérer avec des cultures bien vivaces; en outre, je ne voulais pas partir de la culture qui contenait à côté des formes levures et de quelques bâtonnets, des cocci que je regardais comme une impureté.

J'abandonnai aussi un des deux tubes du 9 janvier, puisqu'ils avaient donné tous deux le même résultat.

Je ne retins donc que deux tubes, l'unensemencé directement avec l'exsudat le 9 janvier et contenant des formes levures et des bâtonnets; l'autre,ensemencé directement avec l'exsudat le 11 janvier et contenant des colonies blanches et des colonies jaunes, renfermant à côté des levures, les unes des spores, et les autres des cocci. J'espérais obtenir avec ce dernier tube, en partant des colonies blanches,

des cultures riches en bâtonnets, et en partant des colonies jaunes, des cultures me permettant d'isoler et de déterminer les cocci qu'elles contenaient, et que, *a priori*, je pensais être des staphylocoques dorés.

Cultures du 15 janvier 1904 obtenues en ensemençant la culture mixte (levures et bâtonnets) du 9 janvier. Disparition des bâtonnets sur carotte. Apparition de cocci en gélose. —

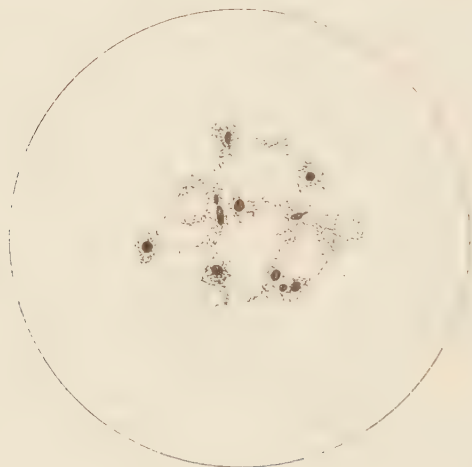


Fig. 49. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture sur gélose du 15 janvier 1904 (tube n° 4). Bleu polychrome du 17 janvier. — Culture de quarante-huit heures, obtenue en ensemençant la gélose du 9 janvier (levures et rares bâtonnets), représentée par la figure 48. (Levures et cocci.)

Le 15 janvier, j'ensemenciai donc, avec le tube du 9 janvier, deux tubes de gélose et une carotte, sans recharger, pour avoir des colonies isolées.

Or, ces trois tubes, ensemencés avec la même culture de formes levures accompagnées de quelques bâtonnets, donnèrent des cultures homogènes sans colonies isolées :

1° Sur la carotte, les bâtonnets disparurent totalement, comme cela était arrivé dans ma première série d'expériences : j'avais une culture pure de formes levures ;

2° L'un des deux tubes de gélose, portant le n° 2, donna en vingt-quatre heures une culture absolument comparable

à la culture-mère, et composée comme elle de formes levures accompagnées de très rares bâtonnets. Mais je n'eus pas de colonies isolées ;

3° Quant à l'autre tube de gélose (tube n° 1), il donna une culture de levures ne contenant pas trace de bâtonnets. Mais quelle ne fut pas ma stupéfaction de voir dans cette culture des cocci ! (Voir fig. 49.)

Ainsi, en ensemençant uniquement des formes levures et des bâtonnets, je récoltais des levures et des cocci.

J'avoue que ce résultat me frappa, sans cependant me faire abandonner l'idée que ces cocci étaient probablement une impureté.

J'échouais donc complètement dans ce que je cherchais : l'obtention de cultures riches en bâtonnets.

Cultures obtenues en partant de la gélose du 11 janvier 1904. Ensemencement d'une colonie blanche (levures, bâtonnets et spores) : récolte de muguet pur. — Je ne fus pas plus heureux avec le second tube, celui du 11 janvier, sur lequel cependant je fondais de plus grandes espérances, puisqu'il contenait des spores nombreuses.

Avec ce tube du 11 janvier, j'ensemenciai donc deux tubes de gélose, le 16 janvier 1904. L'un futensemencé avec une parcelle d'une colonie blanche bien nette, bien isolée. L'autre futensemencé avec une parcelle d'une colonie jaune. Or, voici les résultats que j'obtins :

Le tubeensemencé avec une colonie blanche contenant levures et spores, donna une culture blanche très homogène, mais formée uniquement de formes levures ovales et bourgeonnantes. Ainsi, là encore, échec eomplet : *sans aucune manœuvre de séparation, la culture mixte donnait naissance à une culture pure de formes levures.*

Ce fait venait à l'appui de mes premières expériences, mais j'avais perdu les bâtonnets que je cherchais à faire développer.

Ensemencement d'une colonie jaune (levures et cocci). Récolte : culture mixte à colonies blanches à cocci et colonies jaunes à cocci et bâtonnets. — Quant au tubeensemencé avec une colonie jaune, formée exclusivement de

levures et de cocci, il donna une culture formée de nouveau de colonies blanches et de colonies jaunes. Mais cette fois, à côté des levures, il y avait des cocci dans les deux sortes de colonies, tandis que les colonies jaunes seules contenaient en outre des bâtonnets, quoique en petit nombre.

Ainsi, ensemencant une colonie jaune, contenant des levures et des cocci, j'obtenais des levures, des cocci et des bâtonnets, et c'étaient les colonies qui, dans les tubes précédents ne contenaient pas de bâtonnets, qui en renfermaient, tandis que les cocci existaient dans toutes les colonies blanches ou jaunes, à l'inverse de ce qui avait eu lieu précédemment.

Il était curieux de voir ainsi apparaître et disparaître, dans le même milieu de culture, toutes ces formes.

Un peu découragé par ces résultats contradictoires, j'abandonnai mes cultures, comptant un peu sur le temps pour faire développer les bâtonnets, et, jusqu'au mois de juin 1904, je ne m'occupai que de terminer la première série d'expériences que j'ai exposée dans le chapitre précédent.

**Etat des cultures précédentes au bout de quatre mois et demi.** — A la fin du mois de mai 1904, les 25 et 27 mai 1904, j'examinai les tubes que j'avais laissés à eux-mêmes depuis le milieu de janvier 1904, soit pendant quatre mois et demi environ.

A. — *Série de la gélose du 9 janvier :*

1° Gélose du 9 janvier.

La culture est un peu desséchée, mais blanche et homogène. Au microscope, il y a des formes levures, aréolées, comme je les ai déjà décrites dans le chapitre précédent, et quelques bâtonnets très rares. (Voir fig. 50.)

2° Cultures nées de la précédente :

α) Deux tubes de gélose.

Tous les deux contiennent une culture blanche et homogène. Mais au microscope, l'aspect des deux cultures est différent.

Dans le tube n° 2, celui qui avait donné en vingt-quatre heures une culture de formes levures accompagnées de très rares bâtonnets. La culture est formée des mêmes éléments,

seulement les formes levures ont pris l'aspect aréolé des vieilles cultures. (Voir fig. 51.)

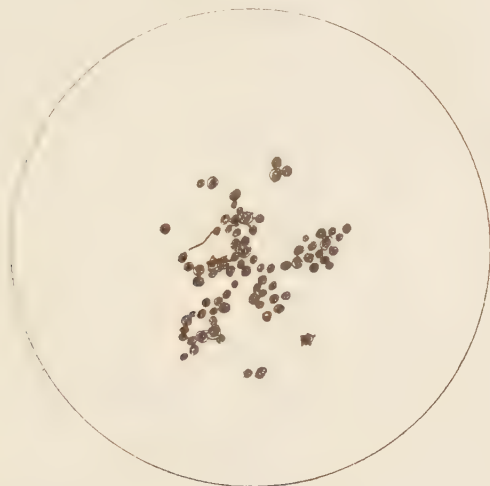


FIG. 50. — Lit n° 22 salle Béhier. — Gélose du 9 janvier 1904. Bleu polychrome du 27 mai 1904. Culture de quatre mois et demi. (Levures aréolées. Rares bâtonnets.)



FIG. 51. — Lit n° 22 salle Béhier. — Culture sur gélose du 15 janvier 1904 (tube n° 2). Bleu polychrome du 27 mai 1904. Culture de quatre mois et douze jours. (Levures. Levures aréolées. Rares bâtonnets.)

Le tube n° 1 avait donné en vingt-quatre heures des formes levures et des cocci.

Or, le 27 mai, les cocci ont totalement disparu de la culture : elle s'est purifiée spontanément de cet élément. En revanche, des bâtonnets assez nombreux ont apparu, tandis que certaines formes levures bourgeonnent. Voir fig. 52.

β) Une culture sur carotte cuite.

La culture, composée de formes levures au bout de vingt-

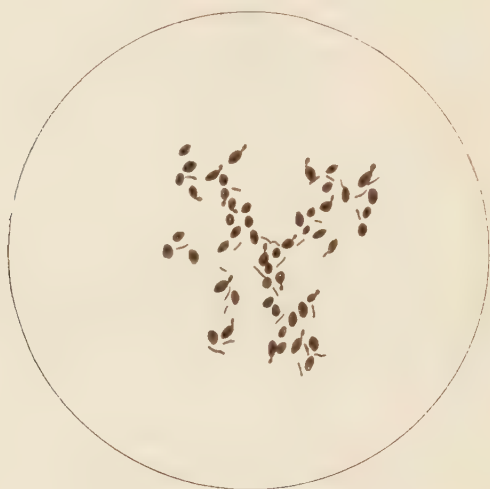


FIG. 52. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Gélose du 15 janvier 1904 (tube n° 1).  
Bleu polychrome du 27 mai 1904. Culture de quatre mois et douze jours.  
(Cette culture est la même que la culture représentée par la figure 49.)

quatre heures, est restée une culture pure de formes levures, dont un certain nombre sont aréolées. (Voir fig. 53.)

B. — *Série de la gélose du 11 janvier :*

1° Gélose du 11 janvier.

Cette culture qui était formée de deux sortes de colonies, ne contient presque plus du tout de colonies jaunes.

Au microscope, il n'y a plus du tout de cocci. La culture est formée des éléments suivants :

- 1) De rares formes levures mal colorées ;
- 2) Des spores ;
- 3) Une quantité considérable de bâtonnets, rappelant par

leur taille ceux qui existaient dans l'exsudat. (Voir fig. 54.)



FIG. 53. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Carotte du 15 janvier 1904. Bleu polychrome du 25 mai. Culture de quatre mois et dix jours, obtenue en ensemençant des levures et des bâtonnets.

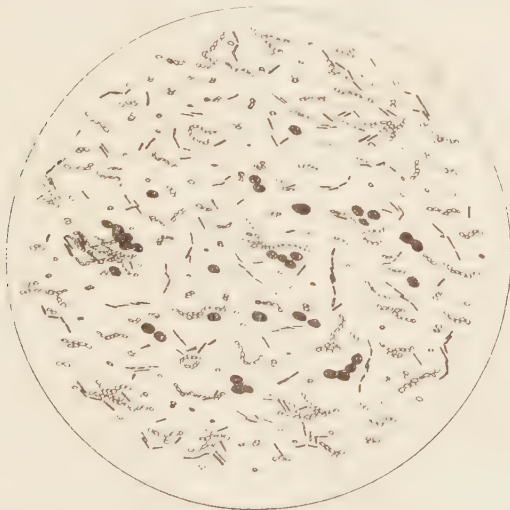


FIG. 54. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture sur gélose du 11 janvier 1904. Bleu polychrome du 21 mai 1904. Culture de quatre mois et demi. Levures. Spores. Bâtonnets. (Pour suivre l'évolution de cette culture, voir les figures 44, 45, 46 et 47, qui représentent la même culture à divers âges.)

2° Cultures nées de cette culture.

z, Gélase ensemencée le 16 janvier avec une colonie jaune.  
L'aspect de cette culture n'a pas changé.



FIG. 55. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Gélase du 16 janvier 1904. Colonie blanche. Bleu polychrome du 27 mai 1904. Cette culture de quatre mois et douze jours a été obtenue en ensemençant la colonie représentée par la figure 46.)

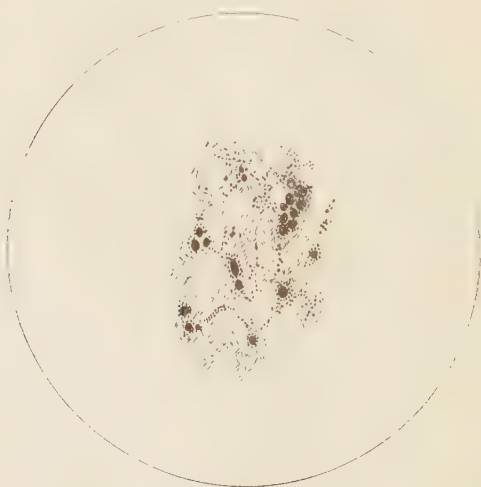


FIG. 56. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Une colonie jaune de la même culture que la figure 55, examinée le même jour.

Les colonies blanches renferment des formes levures et des cocci. (Voir fig. 55.) Les colonies jaunes renferment des formes levures, des cocci et des bâtonnets. (Voir fig. 56.)

β) Gélose ensemencée le 16 janvier avec une colonie blanche.

Cette culture ne contient que des formes levures et quel-



FIG. 57. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Gélose du 16 janvier 1904. Bleu polychrome du 21 mai 1904. (Cette culture de quatre mois et cinq jours a été obtenue en ensemencant une colonie blanche de la gélose du 11 janvier, colonie représentée par la figure 45.)

ques formes globulo-filamenteuses, il n'y a pas trace de bâtonnets. (Voir fig. 57.)

### § 3. — Résumé. Expériences à faire.

Résumé. — Tels sont les faits en présence desquels je me trouvais :

1° Au début, les bâtonnets prédominants dans l'exsudat avaient disparu ou s'étaient faits très rares dans les cultures.

2° Des cultures paraissent s'infecter à un moment donné de leur évolution avec un coccus indéterminé.

3° Le vieillissement avait fait disparaître les cocci, puis réapparaître des bâtonnets dans la culture du 11 janvier,

qui, le 17 janvier, ne contenait que des levures et des spores : il avait fait disparaître les cocci dans un tube qui en contenait et y avait fait apparaître quelques bâtonnets. Les autres cultures n'avaient subi d'autre changement que la diminution de colorabilité des formes levures.

**Conclusion.** — De ces faits, en apparence contradictoires, je ne fis aucune interprétation.

Mais je résolus de recommencer les passages en gélose, dans l'espoir de voir se développer les bâtonnets qui, sauf dans le tube du 11 janvier, n'existaient qu'en petite quantité, ou même pas du tout dans les autres tubes.

**Expériences à faire.** — Réservant de trancher plus tard la détermination de ces cocci fugitifs apparus, puis disparus dans deux de mes tubes, je résolus de ne reprendre mes expériences qu'en utilisant des cultures n'ayant à aucun moment, jusqu'à présent, contenu de cocci, pour ne pas ajouter dans mes recherches une cause d'erreur à celles qui existaient déjà.

J'abandonnai donc pour cette raison, momentanément du moins, le tube du 11 janvier, le seul qui contint alors (28 mai) de nombreux bâtonnets, ainsi que la gélose du 15 janvier dans laquelle successivement des cocci avaient apparu, puis disparu pour faire place à d'assez nombreux bâtonnets, et je résolus de partir de la gélose du 15 janvier qui n'avait jamais contenu de cocci et était composée de formes levures accompagnées de rares bâtonnets, et de la culture sur carotte du 15 janvier, restée culture pure de formes levures.

En même temps, je voulus répéter l'observation princeps sur le premier cas, et reprendre une culture pure de formes levures, pour voir si de nouveau des bâtonnets apparaîtraient dans une culture pure de formes levures.

Je choisis donc la culture en gélose du 21 mai 1903, du n° 9 de la salle Andral.

Cette culture était âgée d'un an et quinze jours. Culture pure de formes levures en 1903, elle était restée culture pure de formes levures en 1904. Je la choisis parce que c'était d'elle qu'un an plus tôt était née la première culture ayant donné des bâtonnets.

Or, ces essais échouèrent, mais donnèrent lieu à une observation intéressante.

**B. — CULTURES FAITES EN VUE D'OBTENIR DES CULTURES RICHES EN BATONNETS. — OBSERVATIONS DE BATONNETS PASSAGERS DANS UNE SÉRIE DE CULTURES.**

**§ 1. — Ensemencements.**

En partant de ces trois cultures, je fis cinq tubes de gélose, quatre pour le n° 22 de la salle Béhier et un pour le n° 9 de la salle Andral.

α) Cultures en gélose du n° 22 (salle Béhier).

1° Dérivées de la carotte du 13 janvier (culture pure de formes levures).

Avec la culture du 13 janvier, j'ensemenciai deux tubes de gélose, l'un le 4 juin 1904, l'autre le 6 juin : je les appelle les tubes A et B.

2° Dérivées de la gélose du 13 janvier 1904.

Cette culture, composée de formes levures et de rares bâtonnets, estensemencée le 4 juin en gélose : c'est le tube C.

Cette gélose du 4 juin est elle-même repiquée en gélose le 13 juin 1904 : c'est le tube D.

β) Culture en gélose du n° 9 salle Andral (culture pure de formes levures).

La culture du 21 mai 1903 estensemencée en gélose le 6 juin 1904 : c'est le tube E.

Les cinq cultures sont laissées à la température du laboratoire.

Tous les jours, sans exception, pendant un mois environ, ces cinq cultures sont examinées.

**§ 2. — Résultats : Bâtonnets passagers.**

Toutes les cinq, au bout de vingt-quatre heures, sont formées de levures pures bourgeonnantes. (Voir fig. 58, 59, 60, 61 et 62).

Toutes les cinq, jusqu'au 21 juin, sont restées formées de levures pures, qui se modifièrent en devenant successive-

ment rondes et non bourgeonnantes, puis aréolées avec grains dans l'aréole. (Voir fig. 63, 64, 65, 66 et 67).

Une fois arrivées à cette forme, ces cultures paraissaient ne plus changer, et je commençais à désespérer de revoir des bâtonnets, lorsque du 21 au 23 juin, les cinq cultures présentèrent des bâtonnets. (Voir fig. 68, 69, 70, 71 et 72.)

Mais, à ma grande surprise, les bâtonnets apparus dans mes cultures, en disparurent vingt-quatre heures plus tard. Mais en même temps, les levures s'étaient modifiées : au lieu d'être ratatinées, mal colorées, et aréolées, comme elles l'étaient les jours qui avaient précédé l'apparition des bâtonnets, les levures étaient redevenues pleines, colorées en masse et bourgeonnantes. (Voir fig. 73, 74, 75, 76 et 77).

Il y avait comme un rajeunissement des cultures accompagnant la disparition des bâtonnets. Les bâtonnets étaient apparus le 21 juin dans la gélose du n° 9 de la salle Andral et disparus le 22 juin. Ils étaient apparus le 23 juin dans les quatre tubes du n° 22 de la salle Béhier et disparus le 25 juin.

De nouveaux examens, un peu plus espacés, faits les 25 juin, 6 juillet, 9 juillet et 13 juillet, ne montrèrent plus de bâtonnets.

Ainsi cinq cultures, suivies jour par jour, et formées de levures pures, avaient présenté à la même époque des bâtonnets passagers fugaces pendant une durée de vingt-quatre heures, de telle sorte qu'ils auraient fatalement échappé à l'examen si je n'avais fait l'observation de mes cultures jour par jour, guettant l'apparition de ces bâtonnets.

### § 3. — Interprétation.

Comment douter, en présence d'un pareil fait, qu'il puisse s'agir d'autre chose que d'une évolution de l'organisme en culture ? Aucune autre explication n'est satisfaisante. Car, si l'on peut admettre la contamination d'un tube par des germes de l'air, il est difficile d'admettre que cinq tubes se contaminent tous dans un espace de quarante-huit heures, quatre de ces tubes se contaminant le même jour.

Et même, si par impossible cette hypothèse était vraie,



FIG. 58. — Tube A : Lit n° 22 (salle Béhier). — Gélase du 4 juin 1904 (carotte du 15 janvier 1904). Bleu polychrome du 6 juin 1904. (Culture de quarante-huit heures : levures bourgeonnantes.)



FIG. 59.



FIG. 60.

FIG. 59. — Tube B : Lit n° 22 (salle Béhier). — Gélase du 6 juin 1904 (carotte du 15 janvier 1904). Bleu polychrome du 7 juin. (Culture de vingt-quatre heures : levures bourgeonnantes, mais un peu moins que dans le tube A.)

FIG. 60. — Tube C : Lit n° 22 (salle Béhier). — Gélase du 4 juin 1904 (gélase du 15 janvier 1904 : tube n° 2). Bleu polychrome du 6 juin. (Culture de quarante-huit heures : levures bourgeonnantes.)



FIG. 61. — Tube D : Lit n° 22 (salle Béhier). — Gélose du 13 juin 1904 (gélose du 4 janvier 1904). Bleu polychrome du 13 juin. (Culture de quarante-huit heures : levures bourgeonnantes.)



FIG. 62. — Tube E. : Lit n° 9 (salle Andral). — Gélose du 6 juin 1904 (gélose du 21 mai 1903). Bleu polychrome du 8 juin. (Culture de quarante-huit heures : levures bourgeonnantes.)

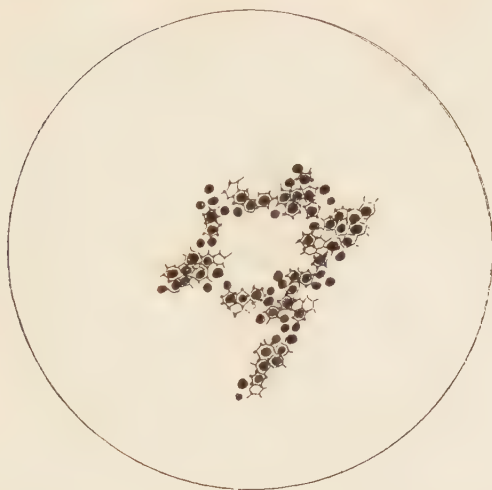


FIG. 63. — Tube A : Bleu polychrome du 18 juin. (Culture de quatorze jours : levures aréolées.)



FIG. 64.

FIG. 64. — Tube B : Bleu polychrome du 18 juin. (Culture de douze jours : levures aréolées.)



FIG. 65.

FIG. 65. — Tube C : Bleu polychrome du 20 juin 1904. (Culture de seize jours : levures aréolées.)



FIG. 66 — Tube D : Bleu polychrome du 18 juin. (Culture de cinq jours : levures aréolées.)

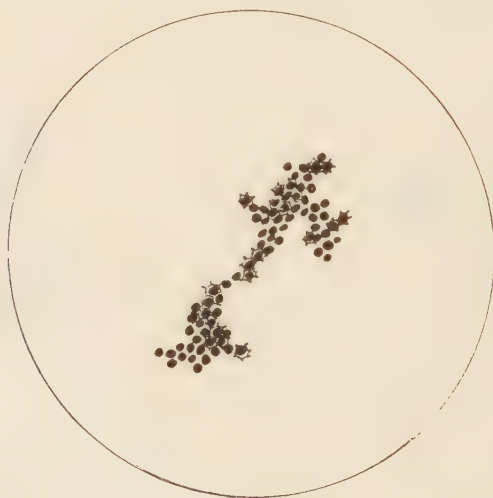


FIG. 67. — Tube E : Bleu polychrome du 12 juin. (Culture de six jours : levures aréolées.)



FIG. 68. — Tube A : Bleu polychrome du 23 juin. (Culture de dix-neuf jours : levures (sans aréoles) et bâtonnets.)



FIG. 69.

FIG. 69. — Tube B : Bleu polychrome du 23 juin. (Culture de dix-sept jours : levures (sans aréoles) et bâtonnets.)



FIG. 70.

FIG. 70. — Tube C : Bleu polychrome du 23 juin. (Culture de dix-neuf jours : levures (sans aréoles) et bâtonnets.)



FIG. 71. — Tube D : Bleu polychrome du 23 juin. (Culture de dix jours : levures (sans aréoles) et bâtonnets).



FIG. 72. — Tube E : Bleu polychrome du 21 juin. (Culture de quinze jours : levures (sans aréoles) et bâtonnets.)



FIG. 73. — Tube A : Bleu polychrome du 25 juin. (Culture de vingt et un jours : levures pures bourgeonnantes.)



FIG. 74.

FIG. 74. — Tube B : Bleu polychrome du 25 juin. (Culture de dix-neuf jours : levures pures bourgeonnantes; quelques-unes portent des grains.)



FIG. 75.

FIG. 75. — Tube C : Bleu polychrome du 25 juin. (Culture de vingt et un jours : levures pures bourgeonnantes.)



FIG. 76. — Tube D : Bleu polychrome du 25 juin. (Culture de douze jours : levures pures bourgeonnantes.)



FIG. 77. — Tube E : Bleu polychrome du 22 juin. (Culture de seize jours : levures pures bourgeonnantes.)

comment expliquer la disparition aussi brusque de cette soi-disant contamination, simultanément dans tous les tubes? Comment enfin s'expliquer que des levures reprennent, dans une vieille culture, l'aspect de levures jeunes, juste au moment où les bâtonnets disparaissent, autrement que par une liaison entre ces deux formes?

Mais quelque appui que cette observation apportât à l'interprétation que j'avais faite de mes premières expériences, j'échouais encore et je n'obtenais pas de cultures riches en bâtonnets durables, pour en essayer la séparation.

C. — ESSAIS DE SÉPARATION EN GÉLOSE URINE. ÉCHEC : TOUTES LES COLONIES ISOLÉES OBTENUES SONT MIXTES.

§ 1. — Choix de la culture.

J'abandonnai donc momentanément ces cultures, en retenant l'observation que je viens de rapporter, et je repris une culture mixte de mon premier cas, le n° 9 de la salle Andral, pour essayer de séparer les bâtonnets et les formes levures.

J'ai déjà dit, dans le premier chapitre, que, si les cultures sur carotte restaient à l'état de cultures pures de formes levures, le plus souvent, j'avais observé des bâtonnets sur la carotte, mais à une condition, c'est que la carotte pût se dessécher.

Or, les cultures sur carotte faites en tube de Roux sont protégées contre la dessiccation, tandis que les cultures en tubes à essai sans étranglement se dessèchent très vite.

Je pris donc une culture sur carottes en tube à essai. La culture sur carotte du 23 janvier 1904 ensemencée avec une culture pure de formes levures sur carotte (en tube de Roux) du 2 août 1903, avait été mise dans un tube à essai sans étranglement. Nous avons vu que, le 3 mars 1904, elle était restée culture pure de formes levures : la culture était encore humide.

Mais, le 1<sup>er</sup> juillet, au bout de cinq mois et demi, tout le liquide du fond du tube était évaporé et la culture très

desséchée. A l'examen, elle était composée de formes levures rétractées, de bâtonnets de toutes tailles et de spores. Voir fig. 78.)

Je choisis donc cette culture pour mes expériences de séparation.

## § 2. — Essais de séparation.

Ayant constaté une fois de plus l'apparition de bâtonnets dans une culture vieille et desséchée, je me demandai si, en employant un milieu de culture peu nutritif par sa composition, je n'arriverais pas à faire prédominer rapidement les bâtonnets, que ces bâtonnets soient une forme spéciale du champignon du muguet ou un bacille associé.

Sur le conseil de M. Sabouraud, j'employai la gélose-urine.

**Préparation de la gélose-urine.** — Je me servis de la formule employée dans le laboratoire de M. Sabouraud. Dans 250 grammes d'urine, je mettais 4 grammes de gélose. L'alcalinité de cette gélose-urine, après la dissolution de la gélose, étant très forte, je la diminuais en ajoutant 10 gouttes d'acide lactique dans ce mélange : le milieu restait cependant alcalin.

Puis je stérilisais à l'autoclave, une demi-heure à 120 degrés, je mettais en tubes et je stérilisais une seconde fois vingt minutes à 115 degrés.

A la première stérilisation je faisais un collage au blanc d'œuf, comme on le fait dans la préparation de la gélose peptonée ordinaire.

En outre, j'employai une gélose-urine peptonée et glycinée, dont voici la formule :

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| Urine . . . . .         | 100 gr. |
| Eau distillée . . . . . | 100 gr. |
| Peptone . . . . .       | 4 gr.   |
| Glycérine . . . . .     | 8 gr.   |
| Gélose . . . . .        | 4 gr.   |

J'employai ces deux milieux de culture en tubes inclinés comme pour la gélose ordinaire.

**Ensemencements en gélose-urine.** — Le 1<sup>er</sup> juillet 1904, j'ensemenciai donc la culture sur carotte du 23 janvier, composée alors de levures, de bâtonnets et de spores, d'une

part dans un tube de gélose-urine et un tube de gélose-urine glycinée, d'autre part dans un tube de gélose au bouillon de viande peptoné alcalin ordinaire.

Or, voici ce que j'obtiens : la culture sur gélose donna une culture formée de formes levures accompagnées de quelques longs bâtonnets. Mais, à partir du 13 juillet, les bâtonnets disparaissent totalement de la culture.

En gélose-urine glycinée, la culture de vingt-quatre heures (2 juillet) est composée de formes levures et de bâtonnets, accompagnés de formes leptothrix et de quelques cocci. Mais les jours suivants, les leptothrix et les cocci disparaissent complètement, tandis que les bâtonnets, sans disparaître, diminuent de taille et de nombre.

En gélose-urine, au contraire, les bâtonnets prédominent d'une façon extrêmement marquée sur les formes levures.

Ainsi les bâtonnets trouvèrent dans la gélose-urine un milieu très favorable à leur développement.

Ayant fait cette constatation, je résolus de faire mes essais de séparation en employant la gélose-urine au lieu de gélose peptonée ordinaire.

Je commençai par repiquer en gélose-urine, le 19 juillet, la gélose-urine du 1<sup>er</sup> juillet.

En quarante-huit heures (21 juillet) j'ai une culture dans laquelle les formes levures sont assez rares et les bâtonnets, dont quelques-uns ont un renflement, sont extrêmement nombreux, nettement prédominants.

En trois jours (22 juillet) (voir fig. 79) la culture contient des spores.

**Essais de séparation en gélose-urine :** Toutes les colonies obtenues sont mixtes. — C'est de cette culture que je partis pour essayer la séparation.

Le 22 juillet donc, avec cette culture à bâtonnets très prédominants, je fais une séparation (ensemencement en surface sans recharger le fil de platine) en trois tubes de gélose-urine, laissés à la température du laboratoire.

En vingt-quatre heures, le tube n° 1 de la séparation a seul poussé : j'ai des colonies bien isolées, mais toutes les colonies contiennent à la fois levures et bâtonnets; les



FIG. 78. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture sur carotte du 23 janvier 1904. Bleu polychrome du 1<sup>er</sup> juillet 1904. (Culture de cinq mois et demi : levures, bâtonnets et spores.)



FIG. 79.

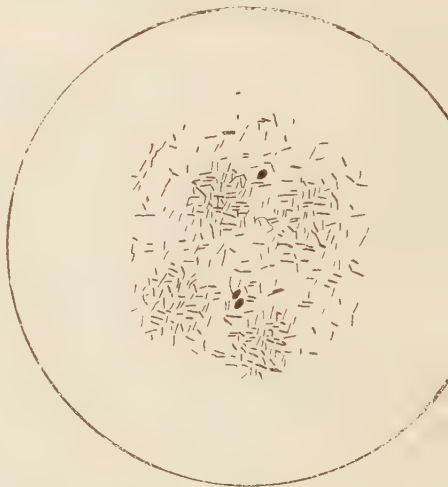


FIG. 80.

FIG. 79. — Lit n° 9 (salle Andral). — Gélase-urine du 19 juillet 1904. Bleu polychrome du 21 juillet. (Culture de quarante-huit heures obtenue en ensemençant une culture mixte en gélase-urine du 1<sup>er</sup> juillet.)

FIG. 80. — Lit n° 9 (salle Andral). — Gélase-urine du 22 juillet (tube n° 3). Colonie grise. Bleu polychrome du 25 juillet. (Colonie ensemençée en gélase-urine le 25 juillet.)

bâtonnets sont encore plus nombreux par rapport aux formes levures que dans la culture mère.



FIG. 81. — Lit n° 9 (salle Andral). — Gélouse-urine du 23 juillet 1904. Colonie grise. Bleu polychrome du 26 juillet. (Culture de vingt-quatre heures, obtenue en ensemençant la colonie représentée par la figure 80.)



FIG. 82. — Lit n° 9 (salle Andral). — Une colonie jaune du même tube et le même jour que la colonie grise représentée par la figure 81.

Le tube n° 2 et le tube n° 3 n'ont pas poussé. Le tube n° 3

est alors mis à l'étuve (23 juillet 1904). Il pousse lentement et, en quarante-huit heures (25 juillet 1904), il contient de petites colonies nettement isolées. Les unes, grises et un peu transparentes, sont composées de bâtonnets de taille variée, extrêmement nombreux, accompagnés çà et là de quelques formes levures d'une rareté extrême. (Voir fig. 80.)

Les autres colonies, plus jaunes et plus opaques, contiennent des formes levures et des bâtonnets en quantité à peu près équivalente.

Je prends donc une petite colonie grise, formée de bâtonnets accompagnés de très rares formes levures et je l'ensemence en surface sur une gélose-urine.

En vingt-quatre heures, j'ai de nouveau des colonies nettement isolées. De nouveau j'ai des colonies grises et des colonies jaunes. Mais cette fois, les formes levures ont repris le dessus : toutes les colonies sont mixtes, aucune n'est formée de levures sans bâtonnets ou de bâtonnets sans levures. (Voir fig. 81 et 82.)

Et, chose curieuse, les bâtonnets qui prédominaient dans la colonie ensemencée sont moins nombreux que les formes levures dans toutes les colonies de la dernière culture : la seule différence entre les colonies grises et les jaunes, c'est que dans les premières, les bâtonnets, quoique moins nombreux que les formes levures, sont plus nombreux que dans les secondes.

Ainsi mes essais de séparation échouaient complètement. Et là encore, dans le même milieu, on assistait au renversement brusque du rapport des formes levures aux bâtonnets. *J'obtenais, par la séparation, des colonies isolées, mais toutes étaient mixtes.*

Ce résultat négatif était un argument de plus en faveur de mon hypothèse, mais je n'en tenais pas encore la démonstration complète.

On pouvait expliquer, à la rigueur, l'échec de la séparation par une symbiose très étroite.

Là-dessus, je laissai mes recherches à ce point pour les reprendre après les grandes vacances.

## D. — SÉPARATION PAR LE TEMPS; CULTURES PURES DE BATONNETS.

Ce que j'avais cherché vainement pendant plus de deux mois, ce que la méthode de séparation ordinaire ne m'avait pas donné, le temps et le hasard se chargèrent de me le fournir.

Examinant en effet, un peu au hasard, mes vieilles cultures, pour voir par quel bout je pourrais bien reprendre mes recherches, je fus frappé de l'aspect particulièrement sec d'une culture de mon second cas, celui du n° 22 de la salle Béhier: c'était la cultureensemencée directement avec l'exsudat le 11 janvier 1904. Au microscope, au bout de dix mois exactement (14 novembre 1904), cette culture, qui avait eu, à côté des levures, pendant un moment, des cocci, puis des bâtonnets et des spores, contenait le 14 novembre 1904, surtout des spores; il y avait en outre quelques bâtonnets et quelques formes levures toutes petites et particulièrement mal colorées et rétractées. En somme, l'élément nettement prédominant était la spore.

Un mois plus tard, le 10 décembre 1904 (la culture avait donc exactement onze mois: 11 janvier-10 décembre [voir fig. 83]), l'aspect étant encore le même, je résolus de partir de cette culture pour faire de nouveaux essais de séparation.

Pour cela je commençai par ensemenecer en stries cette culture de onze mois dans deux tubes de gélose, le 10 décembre 1904, et je laissai les tubes à la température du laboratoire.

Ils poussèrent très lentement, et ce n'est qu'au bout de trois jours, le 13 décembre, que ces cultures sont suffisamment développées pour pouvoir être examinées.

Je comptais donc partir de ces cultures pour faire des ensemencements en surface pour avoir des colonies isolées et essayer d'obtenir des colonies formées exclusivement de bâtonnets.

Cultures pures de bâtonnets : *Première culture; lit n° 22 (salle Béhier)*. — Or, je n'eus pas besoin de faire cette opération. Mes deux tubes de culture du 10 décembre, en effet,

étaient à l'examen du 13 décembre, deux cultures pures de

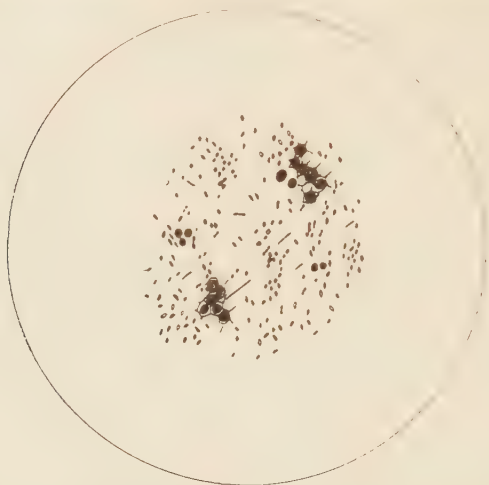


FIG. 83. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Gélose du 11 janvier 1904. Bleu polychrome du 10 décembre 1904. (Culture de onze mois,ensemencée en stries dans deux tubes de gélose. [Pour suivre l'évolution de cette culture, voir les figures 44, 45, 46, 47 et 54].)

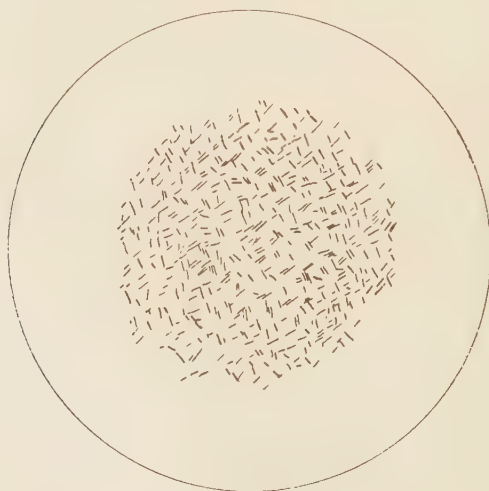


FIG. 84. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture sur gélose du 10 décembre 1904. Bleu polychrome du 13 décembre. (Bâtonnets purs. Cette culture a été obtenue en ensemençant la culture de onze mois représentée par la figure 83.)

bâtonnets : (Voir fig. 84.) Mes cultures avaient mis trois jours à pousser.



FIG. 85. — Lit n° 9 (salle Andral) — Culture sur gélose-urine du 1<sup>er</sup> juillet 1904. Bleu polychrome du 11 mai 1905. (Culture de dix mois. Vieilles levures. Bâtonnets. Spores.)



FIG. 86. — Lit n° 9 (salle Andral). — Gélose du 11 mai 1905 (tube n° 3). Bleu polychrome du 15 mai 1905. (Culture de quatre jours. Bâtonnets purs, avec ou sans renflement. Culture obtenue en ensemençant la culture représentée par la figure 85.)

Ainsi le simple vieillissement avec dessiccation pendant près d'un an, d'une culture mixte, avait suffi pour faire disparaître les formes levures et me donner d'emblée la culture pure de bâtonnets que j'avais vainement cherché à obtenir par la séparation.

*Deuxième culture; lit n° 9 (salle Andral).* — Comme contrôle, un peu plus tard, le 11 mai 1905, j'ensemenciai de même une culture de dix mois de mon premier cas, du n° 9 de la salle Andral, la gélose urine du 1<sup>er</sup> juillet *qui m'avait servi à faire les essais de séparation* que j'ai relatés plus haut. Cette culture, très desséchée, contient alors de très rares bâtonnets, mal colorés, quelques spores, et des formes levures réduites à un contour, enfermant quelques granulations colorées. (Voir fig. 85.)

Cette culture est ensemencée le 11 mai 1905, en stries dans trois tubes de gélose ordinaire. Les cultures mirent quatre jours à se développer. Mais toutes les trois (15 mai 1905) étaient des cultures pures de bâtonnets. (Voir fig. 86.)

Ainsi, avec mes deux cas en expérience, j'avais le même résultat : l'obtention de cultures pures de bâtonnets en ensemençant une culture mixte vieille de près d'un an et très desséchée.

J'avais donc enfin en main de quoi résoudre définitivement le problème, en cherchant si ces bâtonnets étaient un bacille particulier, ou, si au contraire, ils revenaient à la forme levure.

Tel était le programme qu'il me restait à remplir.

---

## CHAPITRE III

### RETOUR DES BATONNETS A LA FORME LEVURE :

#### I° EN CULTURES;

#### 2° APRÈS INOCULATIONS DE BATONNETS SUR LA MUQUEUSE VULVO-VAGINALE DU COBAYE : MORT DES ANIMAUX. CULTURES DE FORMES LEVURES RETIRÉES DES ORGANES (FOIE ET RATE).

Mes recherches, pour cette partie de mon travail, ont porté exclusivement sur le deuxième cas, le n° 22 de la salle Béhier, car c'est lui le premier qui avait donné des cultures pures de bâtonnets.

#### A. — TENDANCE DES BATONNETS EN CULTURE PURE A FAIRE RETOUR A LA FORME LEVURE.

##### § 1. — Passages successifs des bâtonnets purs en gélose et en carotte.

Les deux géloses du 10 décembre 1904 ayant donné une culture pure de bâtonnets le 13 décembre (voir fig. 84), sont repiquées le même jour en gélose.

En quarante-huit heures (15 décembre), ces deux géloses donnent de nouveau des bâtonnets purs. (Voir fig. 87.)

Le 16 décembre, ces deux cultures sont repiquées à leur tour en gélose.

En vingt-quatre heures, ces deux cultures donnent de nouveau des bâtonnets purs.

J'avais donc six cultures pures de bâtonnets en gélose, correspondant à trois passages sur ce milieu.

Il est à remarquer que, au fur et à mesure des passages, le développement devenait de plus en plus rapide, puisque de trois jours dans le premier ensemencement, il se réduisait à quarante-huit heures au deuxième passage et à vingt-quatre heures au troisième.

Ayant ainsi trois passages en culture pure, il est impossible d'admettre que, dans le dernier tube, il pût y avoir des germes étrangers aux bâtonnets, puisque je n'ensemenc



FIG. 87. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture sur gélose du 13 décembre 1904. Bleu polychrome du 17 décembre 1904. (Bâtonnets purs. Culture obtenue en ensemençant la culture représentée par la figure 84.)

çais jamais que la partie toute superficielle de ce qui avait poussé, me gardant bien de jamais gratter la surface de la gélose que le fil de platine avait touchée lors de l'ensemencement.

Le 17 décembre, l'une des deux géloses du 16 décembre (troisième passage) est ensemencée en carotte en tube de Roux.

En quarante-huit heures, cette carotte donne une culture pure de bâtonnets.

Macroscopiquement, cette culture sur carotte diffère notablement des cultures sur carotte du champignon du muguet. Au lieu d'être blanche, elle est jaunâtre et un peu luisante.

En outre elle est beaucoup moins saillante et beaucoup plus fluide. Elle coule et diffuse à la surface de la carotte au lieu de rester limitée, comme les cultures classiques du muguet, à la ligne d'ensemencement.

Des examens frais m'ont fait constater encore la mobilité des bâtonnets. Dans toutes les cultures, en outre, les bâtonnets prennent le gram.

## § 2. — Evolution des cultures précédentes.

Des examens successifs des cultures en gélose m'ont donné les résultats suivants :

Cultures sur gélose. — Au bout de quinze à vingt jours, on



FIG. 88. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture sur gélose du 27 décembre 1904. Bleu polychrome du 7 janvier 1905. (Culture de onze jours. Bâtonnets, bâtonnets à centre vide, spores.)

trouve, au milieu des bâtonnets, des bâtonnets colorés seulement aux deux bouts, et des spores comme j'en ai déjà montré dans les cultures mixtes. (Voir fig. 88.)

Le 3 janvier 1905, quelle que soit la date de l'ensemencement, 10 décembre, 13 décembre ou 16 décembre 1904, les six tubes renferment un élément très curieux et d'interprétation difficile. Au milieu des spores et des bâtonnets, on

voit, au bleu polychrome, de grosses taches bleues à contours

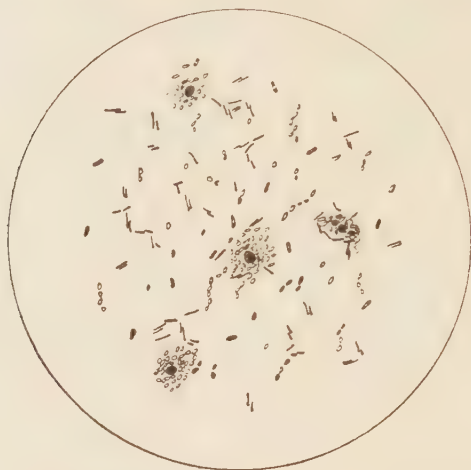


FIG. 89. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture sur gélose du 16 décembre 1904. Bleu polychrome du 7 janvier 1905. (Culture de trois semaines : Bâtonnets. Bâtonnets à centre vide. Spores. Eléments arrondis entourés de spores. [Cette culture avait au début le même aspect que celui des figures 84, 86 et 87].)

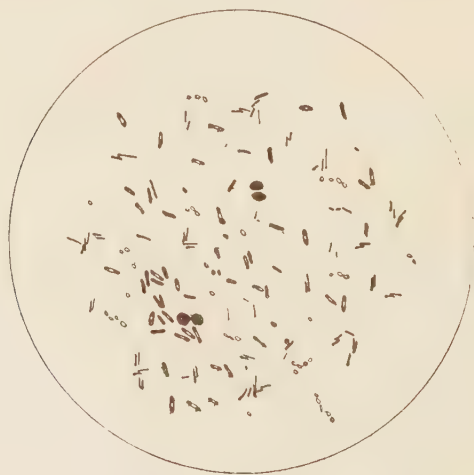


FIG. 90. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Coloration au gram, de la même culture et le même jour que la préparation représentée par la figure 89.

mal définis, de la grosseur d'une levure ronde. Ces taches

ne sont pas isolées; elles occupent le centre d'un cercle de spores. On dirait qu'elles résultent de la fusion d'un certain nombre de spores. (Voir fig. 89.)

Au premier abord, ces taches, pas très fortement colorées, me parurent être des précipités de colorants. Mais je les retrouvai le même jour dans les six tubes. Je les retrouvai les jours suivants en me servant de bleu polychrome neuf. Je les retrouvai encore en changeant de colorant. Leur régularité de taille, leur présence dans toutes les préparations avec des colorants variés me permettaient donc d'affirmer que ce n'étaient pas des précipités de colorant. Malgré leur peu de netteté, cet aspect si bizarre de tache colorée entourée d'un cercle de spores me fit penser qu'il s'agissait peut-être du retour à la forme levure.

Une préparation au gram, faite le 7 janvier (voir fig. 90), montra nettement que ces éléments étaient des formes levures rares et disséminées dans la préparation.

Ainsi, au bout d'un mois environ, après trois passages à l'état de bâtonnets purs, on voyait réapparaître, en petit nombre et peu nettes il est vrai, des formes levures, en gélose.

Cette expérience, véritable contre-épreuve de ma première série, démontrait donc la transformation des bâtonnets en formes levures, transformation inverse de celle que j'avais eue des formes levures en bâtonnets.

**Culture sur carotte.** — La culture sur carotte, elle, ne donna pas de formes levures, mais les examens successifs permirent d'assister à une autre évolution.

Après quelques jours à l'état de bâtonnets purs, les bâtonnets prennent moins bien la coloration, puis on voit apparaître, comme dans la gélose, des spores et des bâtonnets à centre vide (29 décembre 1904).

Enfin le 3 janvier 1905, au milieu de ces éléments on voit de petits éléments ovoïdes ayant exactement la taille des spores, mais en différant par le fait qu'ils se colorent fortement au bleu polychrome comme des éléments jeunes. Quelquefois on voit une chaînette constituée par des spores au milieu de laquelle sont intercalés un ou deux éléments sem-

blables. Isolés, ces éléments ressemblent à un coccus un peu ovulaire. (Voir fig. 91.)



FIG. 91. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture sur carotte du 27 décembre 1904. Bleu polychrome du 3 janvier 1905. Culture de la surface de la carotte, vieille de sept jours. Bâtonnets. Bâtonnets à centre vide. Spores. Eléments ovoïdes colorés.)



FIG. 92. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture développée en voile dans le bouillon du fond du même tube que celui de la culture représentée par la figure 91, et examinée le même jour. Bâtonnets.

Le bouillon du fond du tube de Roux dans lequel était cette culture sur carotte, s'étant ensemencé spontanément, j'eus une culture de bâtonnets en bouillon peptoné et je pus ainsi constater que, en bouillon, ces bâtonnets cultivent en voile, qu'ils prennent le gram comme en carotte et en gélose, mais qu'ils sont un peu plus longs et un peu plus gros que sur ces deux milieux. (Voir fig. 92.)

Passages successifs en carotte : Apparition de cocci. Apparition de levures. — Cette culture sur carotte ne donna



FIG. 93. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture sur carotte du 23 janvier 1905. Bleu polychrome du 31 janvier. (Culture de huit jours. Bâtonnets. Bâtonnets à centre vide. Spores. Éléments ovoïdes colorés. Levures. [Cette culture a été obtenue en ensemençant la culture représentée par la figure 91].)

pas autre chose. Elle fut ensemencée en carotte le 27 décembre. J'eus de même une culture de bâtonnets purs, qui eut la même évolution.

Mais celle-ci, réensemencée en carotte le 30 décembre, donna une culture de bâtonnets purs, dans laquelle apparurent de gros cocci le 3 janvier, alors que j'étais au cinquième passage depuis la première culture de bâtonnets purs en gélose.

Le 23 janvier, je repris la carotte du 27 décembre et la

repiquai encore une fois sur carotte. Cette culture, formée de bâtonnets purs au bout de vingt-quatre heures, donna le 31 janvier, c'est-à-dire en huit jours, au milieu de spores de bâtonnets et d'éléments ovoïdes bien colorés, des formes levures très nettes quoique peu nombreuses et très disséminées dans la préparation. (Voir fig. 93.)

Malheureusement ces éléments étaient peu nombreux. Aussi continuai-je mes recherches avec l'idée d'obtenir un développement plus considérable de ces formes levures.

## B. — ESSAI DE DÉVELOPPEMENT DES FORMES LEVURES NÉES DANS LES CULTURES DE BATONNETS PURS, PAR LA CULTURE.

### § 1. — Expériences.

Ayant constaté l'apparition de formes levures peu nombreuses dans ces cultures, j'espérai que des passages successifs en gélose permettraient de les voir augmenter de nombre.

Contre mon attente, en ensemençant en gélose une culture sur gélose du 16 décembre, contenant, à côté de bâtonnets et de spores, ces taches bleues de la taille des formes levures que j'ai décrites, je récoltai une culture de bâtonnets purs.

Je répétai cette expérience cinq fois avec des cultures différentes, mais contenant toutes des formes levures plus ou moins nettes, et chaque fois je récoltai des cultures pures de bâtonnets, ne donnant qu'à la longue des formes levures rares et peu nettes. Ainsi j'échouais dans ce que je cherchais à avoir.

### § 2. — Résumé. — Interprétation. — Hypothèse.

J'avais donc un résultat exactement inverse de celui de mes premières expériences. L'ensemencement de cultures mixtes donnait maintenant naissance à des cultures pures de bâtonnets.

De même que je m'étais heurté à la difficulté d'obtenir des bâtonnets nombreux avec des cultures dans lesquelles il y avait beaucoup de levures et peu de bâtonnets, de même je

n'arrivais pas à obtenir de levures en partant de cultures mixtes contenant beaucoup de bâtonnets et peu de levures. L'élément dernier-né dans la culture était celui qui disparaissait par le réensemencement.

Devant cette impossibilité d'obtenir en culture d'abondantes formes levures, je cherchai une autre voie.

Je m'expliquai hypothétiquement mon échec de la façon suivante :

Les formes levures apparaissant dans les cultures de bâtonnets purs, y apparaissaient au bout de quinze jours à un mois.

Or, à ce moment, le milieu n'était plus un milieu neuf, mais un milieu plus ou moins épuisé par les bâtonnets qui y avaient végété et donné des spores pendant quinze jours au moins.

Par conséquent, on comprend que l'évolution des formes levures dans ce milieu ne pût aller bien loin.

Nées dans un milieu pauvre, elles étaient peu nombreuses, peu vivaces, et, en ensemençant le mélange dans un milieu neuf, leur végétation était entravée par celle des bâtonnets, plus forts et plus nombreux.

Continuant mon raisonnement, je conclus, toujours hypothétiquement, que, si ce que je viens de dire était vrai, le moyen d'obtenir un développement notable de formes levures aux dépens des bâtonnets, serait de cultiver les bâtonnets dans un milieu qui se renouvelle, un milieu illimité.

Et il me sembla que, pour avoir un milieu illimité, se renouvelant spontanément et constamment, le plus simple était de prendre comme milieu de culture l'organisme d'un animal.

Et c'est ainsi que je résolus de faire des inoculations de bâtonnets purs.

M. Sabouraud me conseilla de prendre comme milieu de culture *in vivo*, la muqueuse vulvo-vaginale du cobaye, qu'il considérait comme très favorable.

C. — INOCULATIONS DE CULTURES PURES DE BATONNETS SUR LA MUQUEUSE VULVO-VAGINALE DU COBAYE : RÉCOLTE DE FORMES LEVURES DANS LES ORGANES (FOIE ET RATE).

§ 1. — Inoculations.

Le 7 janvier 1905, je mis quatre cobayes femelles en expérience.

Je pratiquai l'inoculation très simplement, de la façon suivante : le cobaye étant maintenu sur le dos par un aide, j'ensemenciai la cavité vaginale avec un fil de platine chargé d'un peu de la culture à ensemer, sans autre irritation que celle que produisait le frottement du fil de platine.

Trois de ces cobayes furent inoculés avec des cultures de bâtonnets purs. Le quatrième reçut une culture de bâtonnets dans laquelle existaient ces formes levures peu nettes que j'ai décrites dans le paragraphe précédent.

Le cobaye A reçut une culture de bâtonnets purs sur carotte, datant du 7 décembre 1904 ; elle était donc âgée de trois semaines exactement : elle était composée de bâtonnets, les uns pleins, les autres à centre vide, de spores et d'éléments ovoïdes pleins. (Voir fig. 94.)

Le cobaye B reçut une culture de bâtonnets purs sur gélose datant du 27 décembre 1904 ; elle avait donc dix jours : elle était formée uniquement de bâtonnets et de spores et elle avait étéensemencée avec la culture précédente (carotte du 17 décembre 1904). (Voir fig. 96.)

Le cobaye C reçut une culture de bâtonnets purs sur gélose datant du 4 janvier 1905 etensemencé avec la culture précédente (gélose du 27 décembre) : c'était donc une culture de trois jours, formée uniquement de bâtonnets purs. (Voir fig. 106.)

Le cobaye D reçut une culture sur gélose du 16 décembre 1904 ; cette culture, âgée de trois semaines, était formée, le jour de l'inoculation, de bâtonnets, de spores et de quelques-unes de ces taches bleues, à contours peu nets, dont j'ai déjà parlé. (Voir fig. 101.) Cette culture était la dernière

de la série de cultures pures de bâtonnets obtenues par l'en-  
semencement d'une culture vieille de onze mois.



FIG. 94. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture sur carotte du 17 décembre 1904. Bleu polychrome du 7 janvier 1905. (Culture de trois semaines, inoculée au cobaye A : bâtonnets et spores.)

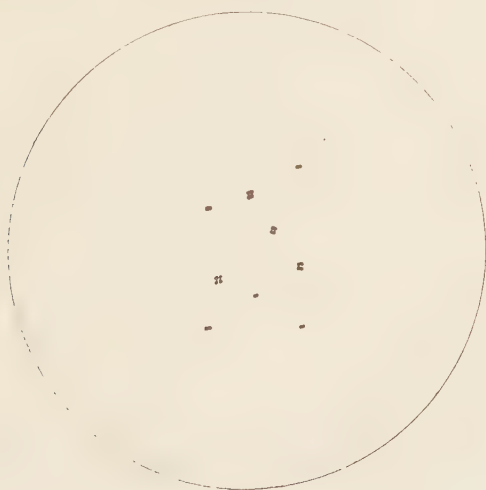


FIG. 95. — Cobaye A : Sang du cœur gauche. — Culture en bouillon du 16 janvier 1905. Bleu polychrome du 22 janvier 1905. (Culture de six jours : diplocoques.)

## § 2. — Autopsies : Cultures de formes levures.

Or, de ces quatre cobayes, trois moururent assez rapidement. Le quatrième fut sacrifié au bout de trois mois et demi environ, le 19 avril 1905.

**Cobaye A.** — Ce cobaye, après avoir fait une suppuration vaginale, eut de la diarrhée : il maigrit rapidement et mourut le 16 janvier 1905, neuf jours après l'inoculation.

Surpris de ce résultat auquel je ne m'attendais pas,



FIG. 96. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture sur gélose du 27 décembre 1904. Bleu polychrome du 7 janvier 1905. (Culture de onze jours : bâtonnets, bâtonnets à centre vide, spores). Culture inoculée au cobaye B.

puisque, d'après les renseignements de M. Sabouraud, et d'après les auteurs, le champignon du muguet ensemené sur la muqueuse ne se généralise pas, je pensai que cette mort était accidentelle.

A l'autopsie, je trouvai comme unique lésion un foie très augmenté de volume, congestionné et mou, comme l'est le foie infectieux : il présentait en outre de petites granulations jaunâtres.

Or, dans les coupes de ce foie, colorées au gram-éosine, je trouvai les formes levures et globulo-filamenteuses du

champignon du muguet. (Voir planche coloriée, fig. 4.)



FIG. 97. — Cobaye B : Foie. — Culture en bouillon du 17 mars 1905. Bleu polychrome du 21 mars 1905. (Culture de quatre jours : levures, bâtonnets et cocci.)



FIG. 98. — Cobaye B : Sang du cœur droit. — Culture en bouillon du 17 mars 1905. Bleu polychrome du 16 mai 1905. (Culture de deux mois : levures, bâtonnets et cocci. Les levures n'ont apparu que tardivement dans cette culture.)

J'avais ensemencé en bouillon du sang du cœur gauche et

## EXPLICATION DE LA PLANCHE

---

FIG. 1. — *Coupe du foie du cobaye A.*

Coloration au gram-éosine. Au milieu de sortes de gaines, on voit quelques formes levures isolées et un filament moniliforme terminé par une levure.

FIG. 2. — *Coupe du foie du cobaye B.*

Dans une sorte de tissu amorphe, on voit des formes levures, quelques-unes isolées, la plupart réunies entre elles.

(La planche en couleur est due au pinceau de M. ARDIOT.)

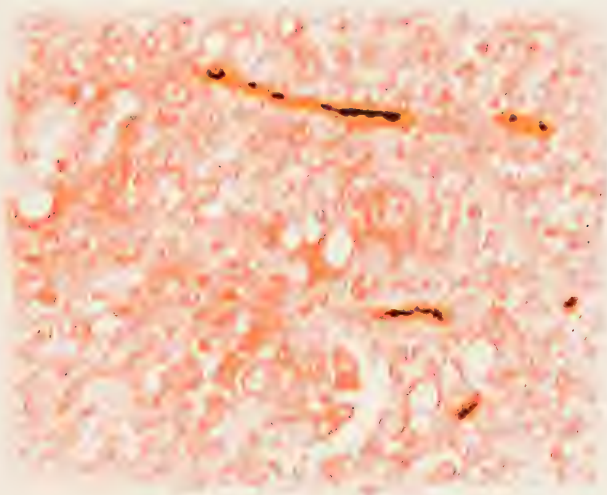


FIGURE 1.

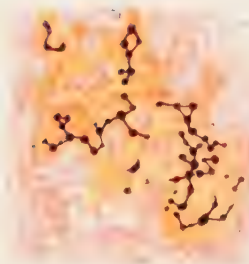


FIGURE 2.



du sang du cœur droit. Du sang je retirerai un coccus sur lequel je reviendrai plus loin. (Voir fig. 95.)

Ainsi l'animal, inoculé sur la muqueuse vulvo-vaginale avec une culture de bâtonnets, mourait de muguet généralisé.

**Cobaye B.** — Ce deuxième cobaye eut, comme le premier, rapidement une suppuration vaginale. Je ferai l'étude de cette suppuration un peu plus loin : il me suffit de dire pour le moment que les cultures ne donnèrent pas de formes levures du muguet. Comme chez le premier cobaye, mais plus lentement, survint de la diarrhée, puis un amaigrissement progressif, et l'animal mourut le 17 mars 1903, deux mois et demi après l'inoculation.

A l'autopsie, je trouvai les mêmes lésions du foie que dans le premier cas. Cette fois, je fis des cultures. J'ensemenciai en bouillon un peu de sang pris dans le ventricule gauche, un peu de sang pris dans le ventricule droit et un peu de suc du foie.

Au bout de quatre jours, la culture en bouillon provenant du suc hépatique était formée de levures bourgeonnantes, accompagnées de gros bâtonnets et de cocci. (Voir fig. 97.)

La culture du sang pris dans le ventricule droit donna en quatre jours une culture formée de cocci et de gros bâtonnets dans laquelle, au bout d'un mois, apparurent des formes levures, bourgeonnantes ou non. (Voir fig. 98.)

La culture du sang du cœur gauche donna en trois jours une culture pure de cocci, disposés en chaînettes (20 mars). (Voir fig. 99.) Le sixième jour apparaissent dans cette culture de gros bâtonnets. (Voir fig. 100.)

La preuve que les formes levures obtenues en culture par ensemencement du suc hépatique venaient bien du foie, est donnée par les coupes du foie colorées au gram-éosine : comme chez le cobaye A, le foie renferme par îlots, des paquets de formes levures ; ces formes levures, bourgeonnantes, sont contenues dans une sorte de gaine colorée par l'éosine. (Voir planche coloriée, fig. 2.)

**Cobaye C.** — Ce cobaye, après avoir eu aussi une suppuration vaginale, eut de la diarrhée et mourut, très amaigri,

le 19 mars 1905. Malheureusement, à cause de circonstances



FIG. 99. — Cobaye B : Sang du cœur gauche. — Culture en bouillon du 17 mars 1905. Bleu polychrome du 20 mars. (Culture de trois jours : cocci.)



FIG. 100. — Cobaye B : Même culture que celle de la figure 99, trois jours plus tard. Bleu polychrome du 23 mars 1905. (Cocci et gros bâtonnets.)

indépendantes de ma volonté, je ne pus en faire l'autopsie.

Cobaye D. — Quant au quatrième cobaye, il eut une véri-

table affection chronique. Le 19 avril 1905, au bout de trois

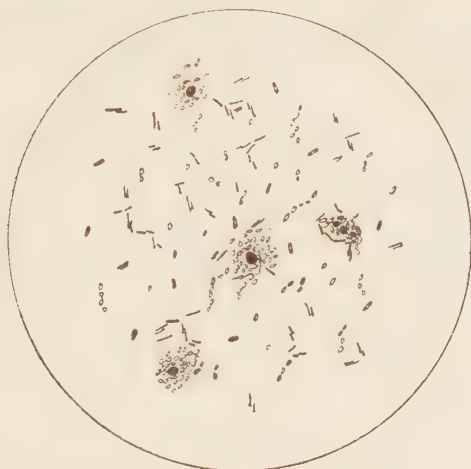


FIG. 101. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture sur gélose du 16 décembre 1904. Bleu polychrome du 7 janvier 1905. (Culture de trois semaines : bâtonnets, bâtonnets à centre vide, spores et éléments arrondis entourés de spores. [Cette culture avait au début le même aspect que celui des figures 84, 86 et 87]. Culture inoculée au cobaye D.)



FIG. 102. — Cobaye D : Rate. — Culture en bouillon du 19 avril 1905. Bleu polychrome du 25 avril 1905. (Culture de six jours : levures pures.)

mois et demi, il vivait encore; mais il était extrêmement

amaigri; il avait le poil sec et hérissé; il avait de la diarrhée et la suppuration vaginale existait toujours.

Ce cobaye fut sacrifié d'un coup donné sur la région bulbaire, et l'autopsie fut faite immédiatement : le cœur battait encore.

A l'autopsie, le foie paraît sain, contrairement aux deux premiers cas. Au contraire la rate est très grosse et criblée de granulations jaunâtres.

Les cultures en bouillonensemencées avec le sang pris



FIG. 103. — Cobaye B : Pus vulvo-vaginal. — Culture sur gélose du 23 janvier 1905 (tube n° 4). Bleu polychrome du 25 janvier 1905. Culture de quarante-huit heures : bâtonnets, éléments ovoïdes colorés et leptothrix.)

dans le ventricule gauche, le sang pris dans le ventricule droit et le suc hépatique, restèrent stériles.

Au contraire, la culture en bouillonensemencée le même jour (19 avril 1905) avec le suc de la rate poussa très péniblement, au bout de quatre jours (23 avril).

Le 25 avril enfin, la culture est assez abondante, et est une culture pure de formes levures. (Voir fig. 102.)

**Conclusions.** — Ainsi, sur ces trois cobayes autopsiés, trois fois, soit en cultures, soit dans les coupes, je trouvai des

formes levures, soit pures, soit associées à des cocci et à des bâtonnets.

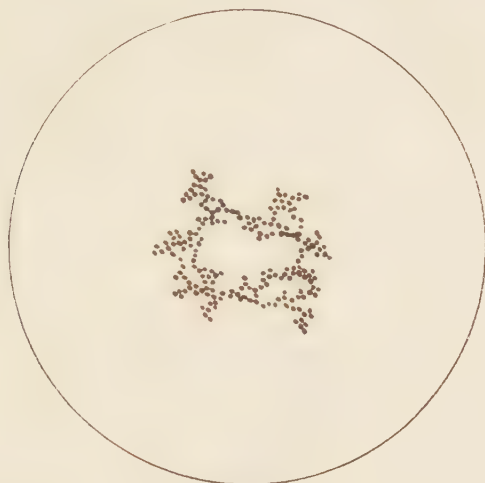


FIG. 104. — Cobaye B : Pus vulvo-vaginal. — Une grosse colonie de la gélose du 23 janvier 1905 (tube n° 1). Bleu polychrome du 30 janvier. (Cocci.)



FIG. 105. — Cobaye B : Pus vulvo-vaginal. — Gélose du 30 janvier 1905 Bleu polychrome du 1<sup>er</sup> février. (Culture de quarante-huit heures obtenue en ensemençant la colonie représentée par la figure 104 : cocci, bâtonnets, leptothrix et levures.)

Donc en partant de cultures pures de bâtonnets, je retrouvais la forme levure, mais seulement dans le sang ou les organes profonds (foie ou rate). Au point de vue pathologique, les animaux inoculés sur la muqueuse firent tous une généralisation de l'infection, et, au lieu de mourir en deux ou trois jours comme cela arrive quand on injecte le champignon du muguet dans les veines d'après MM. Charrin



FIG. 106. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture sur gélose du 4 janvier 1905. Bleu polychrome du 7 janvier. (Culture de trois jours : bâtonnets purs. Culture inoculée au cobaye C.)

et Roger, thèses de Ostrovsky et Noisette), ils mirent, à mourir, de dix jours à plus de trois mois.

### § 3. — Cultures des suppurations vaginales. Le pus cultivé donne des cocci et des bâtonnets.

Je ne fis l'étude des suppurations vaginales que des cobayes B, C et D.

**Cobaye B.** — A l'examen sur lames du pus vulvo-vaginal, je trouvai une quantité considérable de leucocytes polynucléaires et de lymphocytes, accompagnés de grandes cellules épithéliales pavimenteuses en petit nombre.

Ce pus renfermait surtout de gros bâtonnets et de gros

cocci : il y avait en outre, mais en nombre très restreint,

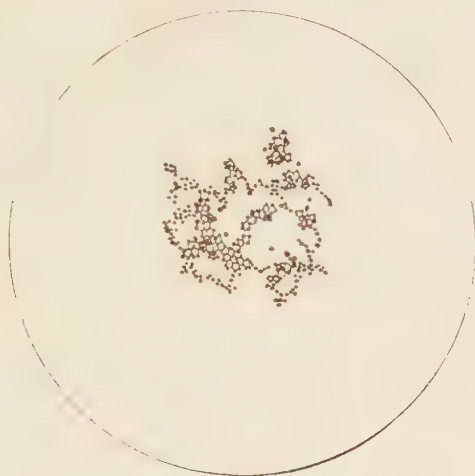


FIG. 107. — Cobaye C : Pus vulvo-vaginal. — Culture en gélose du 30 janvier 1905. Bleu polychrome du 7 février. (Culture de huit jours : cocci aréolés.)



FIG. 108. — Cobaye C : Pus vulvo-vaginal. — Culture en gélose du 7 février 1905. Bleu polychrome du 11 mai. (Culture de trois mois et quatre jours : bâtonnets et spores.)

quelques gros éléments allongés, intermédiaires aux vrais filaments et aux levures allongées.

Ensemencé en deux tubes de gélose, le 23 février 1905, cet exsudat donna en quarante-huit heures des cultures formées de bâtonnets, d'éléments ovoïdes fortement colorés, comme j'en ai déjà montrés dans les cultures de bâtonnets, et de longs filaments minces analogues à des leptothrix. (Voir fig. 103.)

Au bout de quatre jours (29 janvier 1905) la culture, jusque-là homogène, présente deux sortes de colonies: ces colonies, blanches, visqueuses, très semblables à des colonies de champignon du muguet, ne diffèrent entre elles que par la taille.

Les unes sont formées de bâtonnets et d'éléments ovoïdes pleins, les autres sont formées uniquement de gros cocci (voir fig. 104) analogues à ceux qu'avait donnés la culture du sang du cobaye A.

Repiqué en gélose, ce gros coccus donna un mélange de cocci, de bâtonnets, de quelques filaments minces analogues à des leptothrix, et de quelques levures. (Voir fig. 105.)

Ainsi, partant de cultures ne contenant pas de levures, mais des cocci, j'obtenais de nouveau quelques formes levures.

**Cobaye C.** — Ce cobaye est celui dont je n'ai pas eu l'autopsie. Le pus vaginal était encore formé de nombreux polynucléaires et de quelques cellules pavimenteuses.

Mais ici, à l'examen sur lames, il y avait exclusivement de gros bâtonnets et de gros cocci, sans traces de gros filaments courts.

Ensemencé en gélose le 30 janvier 1905, j'obtins des colonies séparées. Les unes, plates, sont formées de bâtonnets, accompagnées d'éléments ovoïdes. Les autres, saillantes, sont formées de cocci, les uns en amas, les autres en diplocoques.

Le 7 février, la colonie de cocci a subi une transformation curieuse: à côté des cocci en amas ou en diplocoques, il existe des cocci aréolés (voir fig. 107): cet aspect reproduit en miniature celui des cultures vieilles de formes levures.

D'autre part, dans la colonie de bâtonnets, le 11 mai,

apparaissent les mêmes spores que dans les cultures de bâtonnets avant le passage par le cobaye. (Voir fig. 108.)

**Cobaye D.** — Le pus vulvo-vaginal de ce cobaye présente le même aspect que celui du cobaye précédent. Comme éléments figurés, il contient aussi des polynucléaires et quelques cellules pavimenteuses. Comme éléments microbiens, il ne renferme que de gros cocci et de gros bâtonnets. Et cependant, la cultureensemencée sur ce cobaye contenait

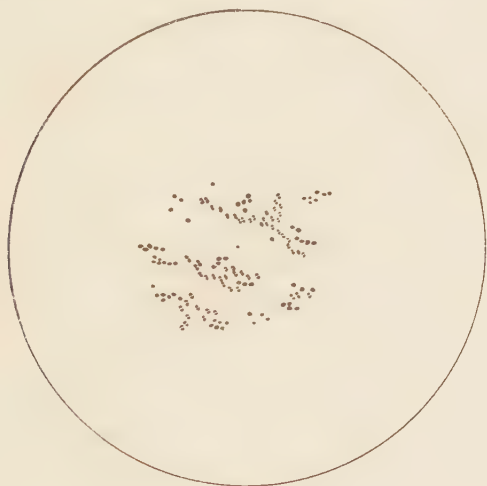


FIG. 109. — Cobaye D : Pus vulvo-vaginal. — Gélose du 30 janvier 1905. Bleu polychrome du 6 février 1905. (Cocci, dont les plus petits sont en diplocoques.)

ces formes levures rares et mal colorées que j'ai décrites. (Voir fig. 101.)

Ensemencé en gélose le 30 février 1905, ce pus donna des colonies bien isolées. Là encore, il y eut des colonies plates, formées de bâtonnets, soit purs, soit accompagnés de gros cocci, et des colonies saillantes, hémisphériques, formées de cocci. Ces cocci sont, les uns petits, en diplocoques (voir fig. 109), les autres gros, en amas. Un peu plus tard, il y a de gros cocci bourgeonnants : on dirait une levure bourgeonnante en miniature. (Voir fig. 110.)

Jusqu'au 6 février, toutes ces colonies sont blanches. Le

7 février, une partie des grosses colonies à cocci se pigmentent en jaune. Au microscope, elles sont formées des mêmes cocci que les jours précédents et que les colonies à cocci restées blanches. Je signale ce fait en passant.

Le 19 avril, avant de sacrifier l'animal, je fais un nouvel examen de la suppuration vaginale. J'y trouve les mêmes éléments que trois mois plus tôt, le 30 janvier.

J'ensemence de nouveau le pus en gélose, et de nouveau

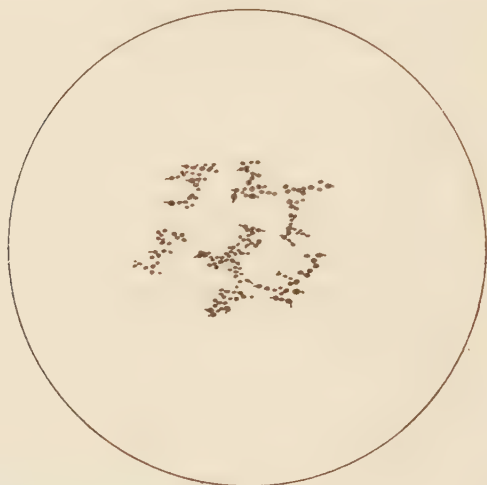


Fig. 110. — Cobaye D : Pus vulvo-vaginal. — Culture en gélose du 30 janvier 1905. Bleu polychrome du 7 février. (Culture de huit jours : cocci bourgeonnants (ou levures naines) )

je récolte une culture formée de gros bâtonnets et de gros cocci.

**Conclusions.** — Au point de vue pathologique, l'inoculation sur la muqueuse vulvo-vaginale avait donc produit une suppuration locale. Il y avait donc une différence notable avec ce que produit d'ordinaire localement le champignon du muguet : au lieu d'une végétation superficielle, n'entraînant que la chute de quelques cellules épithéliales, j'obtenais du pus véritable à polynucléaires et lymphocytes.

Au point de vue bactériologique, les cultures de ce pus donnèrent donc d'une part des bâtonnets, d'autre part des

cocci analogues à celui qu'avaient donné à l'état pur le sang du cobaye A, et, associé aux levures, le sang et le foie du cobaye B. Ces cocci sont tantôt en amas, comme des staphylocoques, tantôt associés deux à deux en diplocoques.

Les bâtonnets étaient bien ceux que j'avais inoculés, car les caractères de culture étaient les mêmes, et, en vieillissant, ils donnèrent la même spore qu'antérieurement.

Quant aux cocci, à un examen rapide, l'aspect morphologique quand ils sont en amas, et les caractères de culture pouvaient les faire prendre pour des staphylocoques.

Mais, à un examen plus approfondi, on note quelques particularités : la variabilité de la taille, l'aspect bourgeonnant que ces cocci prirent une ou deux fois, et enfin l'aspect aréolé que je vis une fois.

Enfin, une culture de cocci, repiquée en gélose, donna naissance à quelques formes levures.

Ces considérations, jointes aux observations de cocci apparus antérieurement dans des cultures de levures et de bâtonnets, sans apporter de preuve décisive, permettaient de supposer que le coccus était une forme intermédiaire au bâtonnet et à la forme levure.

La même question se posait d'ailleurs pour la forme leptothrix, que j'avais observée dans les cultures venant de l'homme aussi bien que dans les cultures venant de la suppuration vaginale de mes cobayes.

#### § 4. — Objections.

Quelques démonstratives que fussent au point de vue du retour du bâtonnet à la forme levure les expériences précédentes, on pouvait, à la rigueur, objecter que mes cobayes s'étaient infectés spontanément de muguet par une voie inconnue.

On pouvait aussi objecter que, le vagin n'étant pas un milieu stérile, le muguet pouvait s'y trouver avant mon inoculation.

A la seconde objection, je réponds simplement que le muguet n'existait pas préalablement dans le vagin de mes animaux, puisque l'examen de la suppuration ne montra

pas de muguet classique dans l'exsudat, et que les cultures de ce pus ne donnèrent en aucun cas de formes levures d'emblée.

En outre, je ferai remarquer que jamais les cultures n'ont séjourné près des animaux, car je conservais et j'examinais les cultures chez moi; néanmoins, M. le professeur Roger me conseilla de répéter ces expériences en variant la voie d'inoculation.

Il me restait donc à faire des expériences de contrôle pour répondre aux objections qu'on me faisait ou qu'on pouvait me faire, et à reprendre la question des formes cocci et leptothrix.

---

## TROISIÈME PARTIE

### Expériences de contrôle.

Démonstration expérimentale de l'existence de formes cocci  
et leptothrix du champignon du muguet.

---

## CHAPITRE PREMIER

### PREMIÈRES EXPÉRIENCES DE CONTROLE :

#### INOCULATIONS MUQUEUSES

D'UNE CULTURE PURE DE BATONNETS : OBTENTION DE FORMES  
LEVURES, DE FORMES LEPTOTHRIX ET DE FORMES  
DE TRANSITION.

#### § 1. — Inoculations du 12 mai 1905.

Le 12 mai 1905 je mis en train deux séries d'expériences : l'une avec une culture pure de bâtonnets, l'autre avec une culture pure de cocci retirés du sang du cobaye A de la première série.

En outre, j'adjoignis aux quatre cobayes inoculés, un cinquième cobaye non inoculé, pour servir de témoin à ces deux séries simultanées.

Pour le moment, je ne m'occupe que des cobayes inoculés avec des bâtonnets purs.

Cette série fut faite dans le laboratoire de M. le professeur Raymond, à la Salpêtrière, tandis que la première série avait été faite à l'hôpital Saint-Louis, dans le laboratoire de M. Sabouraud. De cette façon, je pouvais répondre à l'objection de la contamination par des germes de l'air du laboratoire. Il eût été très étonnant que, dans deux laboratoires

différents, les animaux mourussent de muguet généralisé par infection spontanée.

N'ayant pour cette expérience, à ma disposition, qu'un cobaye femelle et un cobaye mâle, je fus obligé, pour le mâle, de modifier l'inoculation.

Les deux cobayes furent inoculés avec une culture pure de bâtonnets avec spores, provenant des cultures du cas du n° 22 de la salle Béhier et n'ayant pas passé par l'animal.

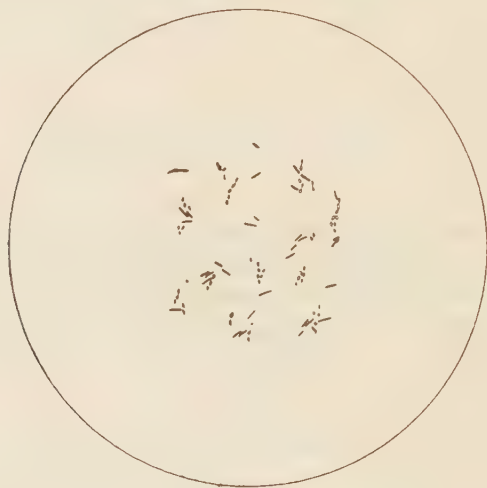


FIG. 111. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture sur gélose du 17 avril 1905. Bleu polychrome du 11 mai 1905. Bâtonnets et spores. (Cette culture, âgée de vingt-quatre jours, a été inoculée le 12 mai aux cobayes I et II de la Salpêtrière.)

Je pris une culture de cette série, en gélose, datant du 17 avril 1905, c'est-à-dire âgée de vingt-cinq jours.

Le 11 mai 1904, cette culture (voir fig. 111) était formée de bâtonnets et de spores.

Le cobaye I fut inoculé sur la muqueuse vulvo-vaginale par le même procédé que la première série.

Avant l'inoculation, j'examinai au microscope le produit de raclage de cette muqueuse : il y avait des microbes variés, mais il n'y avait pas trace de formes classiques du muguet.

En outre, il n'y avait que quelques rares cellules épithéliales, mais il n'y avait pas un seul leucocyte. Cette muqueuse était donc bien saine.

L'animal fut pesé avant l'expérience : il pesait 290 grammes.

Pour le cobaye II (mâle), je pris comme voie d'inoculation la muqueuse buccale. Je faisais donc, avec une variante, la même inoculation muqueuse que précédemment. Ce cobaye était très vigoureux et pesait 665 grammes. Il fut inoculé avec la même culture que le cobaye I.

Ces deux animaux moururent spontanément, la femelle au bout de quatorze jours, et le mâle au bout d'un an. Tous deux avaient la même lésion du foie, mais tandis que le cobaye femelle donna des cultures contenant des formes levures, le cobaye mâle donna des cultures n'en contenant pas, mais contenant des formes leptothrix et d'intéressantes formes intermédiaires entre la levure et le bâtonnet.

Voici d'ailleurs le détail de ces expériences.

## § 2. — Cobaye I.

**Observation.** — Quelques jours après l'inoculation, la muqueuse vulvo-vaginale commença à s'enflammer. Le 20 mai, huit jours après l'inoculation, l'animal avait perdu 15 grammes. Il commençait à devenir triste, son poil se hérissait. Le 23 mai, il avait une diarrhée assez intense. Il avait encore maigri, il avait perdu 35 grammes; de 290 grammes il était tombé à 255 grammes, ce qui représentait une perte de poids d'un peu plus de 1/10 du poids initial. Deux jours après l'animal mourut sans avoir été pesé de nouveau.

**Autopsie.** — A l'autopsie, le foie était très congestionné et était criblé de grosses granulations arrondies, grisâtres ou jaunâtres. La rate, très grosse, était rouge et criblée des mêmes granulations. Au centre de l'organe, elles sont confluentes et forment une masse irrégulière, jaunâtre, qui, à la coupe, renferme un magma puriforme.

Les poumons contiennent quelques granulations.

Les reins et les capsules surrénales ont leur aspect normal.

Les lésions sont donc beaucoup plus grosses et plus étendues que dans la première série.

**Technique desensemencements d'organes.** — Pour ce cobaye, et pour les suivants, j'ai, pour presque tous les organes, ensemencé en bouillon, d'une part, un fragment de ces organes, d'autre part, un peu du suc des organes.

Voici la technique que j'ai suivie.

*1° Ensemencement d'un fragment d'organe.*

Je découpe dans l'organe à ensemençer un petit cube à l'aide de ciseaux flambés, après en avoir avivé la surface avec un bistouri flambé; puis je l'introduis avec une pince également flambée, dans le tube de bouillon. Là, je le triture à l'aide d'un fil de platine stérilisé.

*2° Ensemencement de suc d'organe.*

J'emploie la technique courante :

Je fais une large pointe de feu sur la surface de l'organe en place. Puis j'enfonce dans l'épaisseur de cet organe, à travers cette surface stérilisée, une pipette stérilisée et j'aspire. Le liquide plus ou moins sanguinolent obtenu est alors ensemencé en bouillon.

**Cultures. — Résultats :** Levures, bâtonnets, cocci, leptothrix, formes de transition. — J'ensemenciai ainsi du sang pris dans le ventricule gauche, du sang pris dans le ventricule droit, le foie, le rate, le rein et le poumon.

Les cultures furent laissées à la température du laboratoire. Le 27 mai, toutes les cultures avaient poussé, sauf les cultures du sang.

Toutes les cultures furent alors mises à l'étuve à 35 degrés pendant quarante-huit heures.

Au bout de vingt-quatre heures, avant la mise à l'étuve, la culture du poumon donna des bâtonnets purs.

Les cultures du foie donnèrent un mélange de bâtonnets et de cocci.

Enfin les cultures du rein et de la rate donnèrent des formes levures associées à de nombreux bâtonnets.

Après cet examen toutes les cultures furent mises à l'étuve à 35 degrés. Au bout de quarante-huit heures d'étuve, les cultures du sang avaient poussé.

La culture du sang venant du cœur gauche donnait des bâtonnets purs, mais un certain nombre de ces bâtonnets portaient des renflements semblables à ceux des cultures du n° 9 de la salle Andral.

La culture du sang du cœur droit donnait aussi des bâtonnets, mais plus courts; beaucoup sont plutôt des cocci un peu ovalaires que des bâtonnets.

Le 15 juin 1905, au bout de vingt jours de culture (dont



FIG. 112. — Cobaye I : Sang du cœur droit. — Culture en bouillon du 26 mai 1905. Bleu polychrome du 15 juin 1905. (Culture de vingt jours : bâtonnets, leptothrix, cocci, cocci intermédiaires entre cocci et levures, petites levures bourgeonnantes.

dix-huit à la température du laboratoire, cette culture contenait, outre des bâtonnets, de vrais cocci et de petites levures bourgeonnantes, dont la taille est intermédiaire à celle des formes levures ordinaires et à celle des cocci. En outre, il y avait des filaments minces analogues à des leptothrix. (Voir fig. 112.)

Du foie, il y avait deux cultures. L'une d'elles contenait, après quarante-huit heures d'étuve, des bâtonnets, les uns longs, les autres courts, associés à des cocci.

Le 15 juin, les cocci ont disparu. Mais il est apparu dans

la culture des formes leptothrix et des formes ayant en petit l'aspect des formes globulo-filamenteuses du muguet : ce sont des filaments minces, portant à leur extrémité un globule ovale un peu plus gros qu'un coccus : c'est un muguet nain. (Voir fig. 113.)

La deuxième culture est formée le 29 mai de bâtonnets, les uns gros, les autres petits, et de gros bâtonnets, tellement larges au centre, qu'on peut autant dire que ce sont



FIG. 113. — Cobaye I : Foie. — Culture en bouillon du 26 mai 1903 (tube I).  
Bleu polychrome du 15 juin. (Culture de vingt jours : bâtonnets, leptothrix, muguet nain et autres formes de transition.)

des levures très allongées que des bâtonnets très renflés. (Voir fig. 114.)

Le 15 juin, les bâtonnets ont complètement disparu de cette culture. A leur place il n'y avait que des cocci et des formes levures de taille normale. (Voir fig. 115.)

De même que pour le foie, j'avaisensemencé deux tubes de bouillon avec la rate.

Le premier, qui avait donné des bâtonnets associés à quelques levures, fut réensemencé en gélose le 29 mai. Cette gélose ne donna pas de levures, mais des bâtonnets et des cocci.

La deuxième culture en bouillon n'avait donné en vingt-



FIG. 114. — Cobaye I : Foie. — Culture en bouillon (tube II) du 26 mai 1905. Bleu polychrome du 29 mai 1905. (Culture de trois jours : formes de transition.)

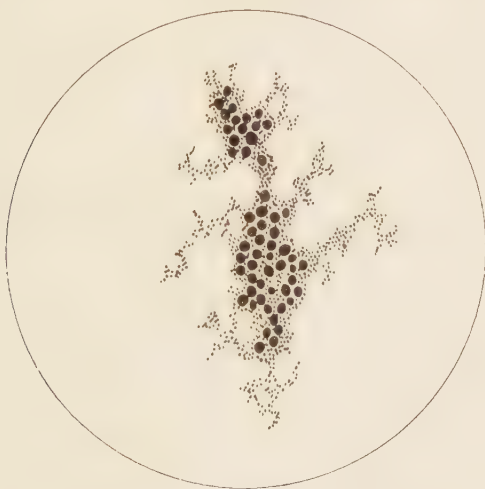


FIG. 115. — Cobaye I : Même culture que celle de la figure 114, au bout de vingt jours. (Levures et cocci.)

quatre heures à la température du laboratoire que des bâtonnets.

Après quarante-huit heures d'étuve, cette culture était formée de bâtonnets, gros et petits, et de cocci accompagnés de formes leptothrix et de petites levures analogues à celles que nous avons vues dans la culture du sang du cœur droit.

Cette culture futensemencée en gélose le 29 mai 1905. Cette gélose donna une culture formée exclusivement de cocci et de petites formes levures.

Avec le rein, deux bouillons avaient étéensemencés, l'un avec du suc rénal, l'autre avec un fragment de rein.

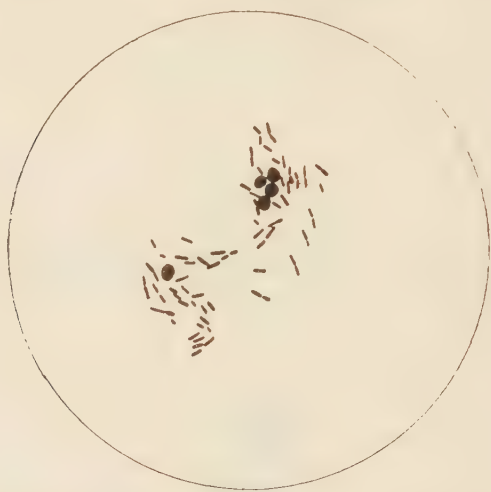


FIG. 116. — Cobaye I : Rein (fragment). — Culture en bouillon du 26 mai 1905. Bleu polychrome du 29 mai 1905. (Levures et gros bâtonnets.)

Le premier, après quarante-huit heures d'étuve, donna des bâtonnets et des formes levures, associés à des formes intermédiaires au bâtonnet et à la levure, comme celles que j'ai décrites plus haut.

La deuxième culture donna aussi, en vingt-quatre heures, des bâtonnets et des formes levures.

Après quarante-huit heures d'étuve, le 29 mai 1905, il y avait dans la culture de gros bâtonnets intermédiaires au bâtonnet et à la levure, des éléments ovoïdes, des levures et quelques formes leptothrix. (Voir fig. 116.) Cette culture futensemencée en gélose le 29 mai. En vingt-quatre heures

cette gélose donna des bâtonnets et des leptothrix accompagnés de levures, mais plus petites que celles de la culture mère.

Quant à la culture du poumon, formée de bâtonnets purs au bout de vingt-quatre heures, elle était formée, au bout de vingt jours, de bâtonnets associés à des cocci, à des leptothrix et à des formes intermédiaires au bâtonnet et à la levure accompagnées de quelques petites levures.

**Résumé.** — Ainsi, comme dans la première série d'expériences, j'obtenais, après passage des bâtonnets par le cobaye, des bâtonnets, des cocci et des levures. Mais, de plus, j'avais des formes intermédiaires entre les bâtonnets et les levures, entre les cocci et les levures, et des formes levures et globulo-filamenteuses naines.

### § 3. — Cobaye II.

**Observations.** — Ce cobaye résista pendant plus d'un an. Il mourut le 24 mai 1906, après avoir été inoculé sur la muqueuse buccale, le 12 mai 1905.

Aussi pendant longtemps eut-il l'apparence de la santé.

Cependant, tout en restant vigoureux, il eut des oscillations de poids remarquables. Pendant le premier mois, il eut des variations de poids assez considérables, gagnant et perdant tour à tour de 50 à 70 grammes. Au bout d'un mois, il était revenu à son poids primitif. Puis il se mit à augmenter de poids régulièrement jusqu'à dépasser 950 grammes au milieu du mois d'octobre. En quatre mois il était passé de 655 grammes à 950 grammes, soit 295 grammes d'augmentation.

A partir de ce moment, au contraire, il se mit à maigrir régulièrement jusqu'à sa mort, le 24 mai 1906. A ce moment il n'a pas été pesé, mais il était dans un état d'amaigrissement extrême.

Je ferai remarquer en passant l'engraissement considérable de cet animal tant qu'il a résisté à cette affection de longue durée.

Il y a là quelque chose que l'on peut rapprocher de la tuberculose humaine dans laquelle nous voyons les malades

engraisser considérablement quand ils résistent et mourir



FIG. 117. — Cobaye II : Rate (suc). — Culture en bouillon du 24 mai 1906. Bleu polychrome du 26 mai. (Culture de quarante-huit heures : bâtonnets, cocci, leptothrix et petites levures allongées.)

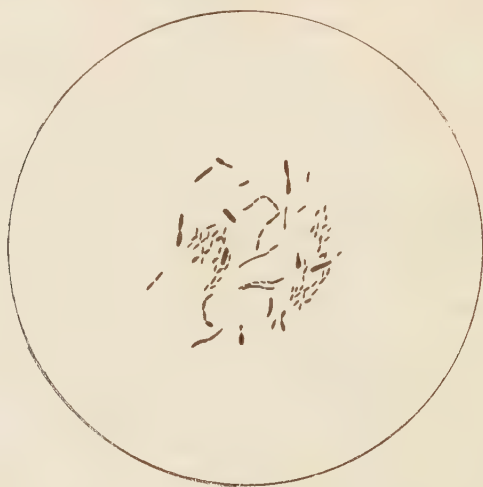


FIG. 118. — Cobaye II : Granulation péritonéale. — Culture en bouillon du 24 mai 1906. Bleu polychrome du 26 mai. (Culture de quarante-huit heures : bâtonnets, leptothrix et formes de transition : petites levures.)

très amaigris. On pourrait aussi rapprocher ces faits de ceux qu'a publiés, à la Société de Biologie, le docteur Carnot,

concernant l'engraissement des animaux auxquels on fait ingérer des doses non mortelles de poisons minéraux.

**Autopsie.** — Mais revenons à notre sujet. A l'autopsie de ce cobaye (cobaye II, mâle), je trouvai les mêmes lésions du foie que chez le cobaye I. Le foie était congestionné et criblé de granulations jaunâtres, atteignant la taille d'une grosse tête d'épingle.

La rate, très grosse, était criblée des mêmes granulations.



FIG. 119. — Cobaye II : Rein droit (suc). — Culture en bouillon du 24 mai 1906. Bleu polychrome du 26 mai. (Culture de quarante-huit heures ; bâtonnets divisés en deux cocci, leptothrix et formes de transition : petites levures.)

Les reins et les capsules surrénales avaient un aspect à peu près normal.

Mais, chose que je n'avais pas encore observée, le péritoine était criblé de granulations semblables à celles du foie et de la rate. Les granulations étaient particulièrement nombreuses sur le péritoine cæcal.

**Cultures.** — Résultats : Bâtonnets, Cocci, Leptothrix, Formes de transition. — Les cultures en bouillon du sang et des organes furent mises à l'éluve à 35 degrés, le jour même de l'autopsie (24 mai 1906).

Elles mirent quarante-huit heures à se développer. En voici les résultats observés le 26 mai :

Les cultures du sang donnèrent uniquement des bâtonnets courts et épais. Dans la culture du sang pris dans le ventricule gauche, il y avait en outre des bâtonnets colorés seulement à leurs extrémités.

Les cultures du foie sont très peu abondantes et leur examen ne permet aucune conclusion précise.

Les résultats les plus intéressants m'ont été donnés par les cultures de la rate, du rein droit et des granulations péritonéales.

Les cultures de la rate donnèrent des bâtonnets, les uns petits, les autres gros, associés à de gros cocci, des formes leptothrix, et de petites levures allongées. (Voir fig. 117.)

Les cultures des granulations péritonéales donnèrent aussi, à côté de bâtonnets de toutes tailles, des formes leptothrix et des formes de transition entre les levures et les bâtonnets (voir fig. 118), analogues à celles que donna la rate, et à celles que j'ai trouvées dans certaines cultures du cobaye I.

Enfin la culture du rein droit donna des bâtonnets gros et courts, dont quelques-uns semblent divisés en deux cocci ayant une de leurs faces plane, associés à de toutes petites levures, bourgeonnantes ou non. (Voir fig. 119.)

**Résumé.** — Ainsi, le cobaye mâle, inoculé sur la muqueuse buccale, fit une généralisation comme les autres cobayes.

Les lésions du foie et de la rate étaient les mêmes que celles du cobaye I, dont les cultures fournirent des formes levures. Mais ici le retour à la forme levure n'a pas été complet.

Il y eut seulement, d'une part modification de volume et de taille des bâtonnets qui, grossissant et s'allongeant, prennent la forme de filaments analogues à de courts leptothrix, et, d'autre part, production de formes cocci et de formes intermédiaires aux levures et aux bâtonnets, formes qu'on ne peut désigner autrement que sous l'appellation de petites levures, de levures naines.

## § 4. — Conclusion.

Par conséquent ces deux expériences confirmaient mes expériences de Saint-Louis, en montrant d'une part le retour des bâtonnets à la forme levure (cobaye I), et d'autre part la production de formes leptothrix (cobayes I et II), et de formes de transition (surtout cobaye II) entre coccus et levure et entre bâtonnet et levure.

---

## CHAPITRE II

### FORMES LEPTOTHRIX.

#### A. — RÉSUMÉ DES OBSERVATIONS DE FORMES LEPTOTHRIX.

Ainsi je retrouvais, après passage par le cobaye, ces formes leptothrix que j'avais déjà observées, avec des dimensions variables, à différentes étapes de mes recherches.

J'en avais vu dès le début, dans les vieilles cultures à bâtonnets du n° 9 de la salle Andral. J'en avais vu plus tard, à plusieurs reprises, dans les cultures en milieu liquide glucosé du n° 22 de la salle Béhier. Enfin j'en avais vu dans les cultures de bâtonnets ou de cocci obtenues en partant des suppurations vaginales de ma première série de cobayes, et je les retrouvais dans les cultures des organes des cobayes de la Salpêtrière.

Il y a donc là une répétition du même fait dans des conditions assez variées pour qu'on puisse considérer qu'il ne s'agissait pas là de coïncidences, d'infections répétées des cultures ou des animaux, infections disparaissant des cultures brusquement avec la plus grande facilité.

#### B. — DÉMONSTRATION EXPÉRIMENTALE DE LA PARENTÉ DES BATONNETS ET DES FORMES LEPTOTHRIX : OBTENTION DE CULTURES PURES DE FORMES LEPTOTHRIX EN PARTANT DE CULTURES PURES DE BATONNETS.

##### § 1. — Préliminaires.

Mais, si les faits précédents ne suffisaient pas à entraîner la conviction, je pense que les faits qui suivent fournissent

une démonstration aussi parfaite que possible de la transformation des bâtonnets en formes leptothrix.

Cette démonstration me fut fournie par hasard, tandis que je cherchais autre chose.

En effet, comme contrôle à mes expériences de retour des bâtonnets à la forme levure après passage par l'animal et pour réfuter définitivement l'objection d'infection muguétique spontanée de mes animaux, je voulus essayer de nouveau d'obtenir la transformation des bâtonnets en formes levures, en culture.

Partant de la constatation que j'avais faite que c'était surtout du foie et de la rate que j'avais retiré les formes levures chez mes cobayes, je me dis que peut-être la culture sur tranches de foie ou en extrait de foie de cobayes me donnerait *in vitro* le résultat que je cherchais.

C'est ainsi que je fus amené à essayer la culture des bâtonnets sur ces milieux.

## § 2. — Préparation du foie de cobaye comme milieu de culture solide et liquide.

**Milieu solide.** — Tranches de foie.

La préparation en est des plus simples. Je découpe un petit fragment conique de foie et je l'introduis dans un tube de Roux stérilisé. Au fond du tube je mets un peu d'eau stérilisée, je bouche avec un bouchon d'ouate stérilisée et je porte à l'autoclave à 120 degrés pendant une demi-heure. J'utilise ces tubes comme des tubes de carotte ou de pomme de terre.

**Milieu liquide.** — Bouillon de foie.

Je prends un ou deux foies de cobayes frais, je les pèse et je les mets dans l'eau, dans la proportion de 50 grammes de foie pour 200 centimètres cubes d'eau. Je laisse bouillir et réduire de moitié, à 100 centimètres cubes de liquide environ.

Je filtre alors et je stérilise ce bouillon de foie une demi-heure à l'autoclave à 120 degrés. Il y a un abondant précipité. Je filtre de nouveau et je mets en tube. Je stérilise de nouveau à l'autoclave à 115 degrés pendant vingt minutes.

J'obtiens ainsi un liquide sans précipité, mais qui a la teinte opaline des solutions de glycogène. Ce liquide est légèrement acide au tournesol. Je l'emploie tel quel, sans alcaliniser. C'est sur ces milieux que j'ensemenciai des cultures de bâtonnets purs, dans l'espoir de les voir revenir à la forme levure.

### § 3. — Cultures.

Je fis deux séries de cultures, l'une ayant pour point de départ une culture de bâtonnets purs du premier cas (n° 9 de la salle Andral), l'autre ayant pour point de départ une culture pure de bâtonnets provenant du deuxième cas (n° 22 de la salle Béhier).

**Cultures du n° 9 de la salle Andral.** — Une culture du 18 mai 1905 (4<sup>e</sup> passage à l'état de bâtonnets purs en gélose) avait été repiquée en gélose le 4 décembre 1905.

Celle-ci, toujours culture pure de bâtonnets et de spores, fut repiquée en gélose le 7 février 1906. En quarante-huit heures j'eus une culture pure de bâtonnets, tous sans renflements. Le 13 février, au bout de six jours de culture, cette culture est toujours culture pure de bâtonnets; mais certains bâtonnets ont des renflements, dont quelques-uns sont très gros, d'autres vides.

En outre la culture contient des spores. (Voir fig. 120.)

C'est cette culture qui est ensemencée le même jour (13 février) d'une part sur tranche de foie, d'autre part en extrait de foie.

La culture sur tranche de foie donne en vingt-quatre heures des bâtonnets épais, plus longs que sur la gélose, accompagnés de cocci disposés en diplocoques, analogues à ceux que j'avais obtenus dans les cultures venant des cobayes. (Voir fig. 121.)

Mais la culture en extrait de foie donne des bâtonnets de taille variée et des formes leptothrix : il existe dans la préparation tous les intermédiaires entre le bâtonnet et le plus long leptothrix.

En outre, il y a quelques bâtonnets à renflement atteignant presque la taille de formes levures. (Voir fig. 122.)

En ensemençant de nouveau cette culture en extrait de foie le 14 février 1906, j'obtins une culture dans laquelle, le 17 février 1906, il n'y avait plus du tout de bâtonnets, mais des filaments excessivement longs et minces qui ressemblaient beaucoup plus à ces filaments mycéliens très minces de certains streptothrix qu'à des leptothrix, bien que différent des streptothrix par l'absence de ramifications. (Voir fig. 123.)

**Cultures du n° 22 de la salle Béhier.** — Je partis d'une culture de bâtonnets purs sur gélose du 11 février 1906 et contenant quelques spores. (Voir fig. 124.)

Cette culture futensemencée le 13 février 1906 d'une part sur tranche de foie, d'autre part en extrait de foie.

La culture sur tranche de foie donna en vingt-quatre heures de gros bâtonnets. (Voir fig. 125.)

Cette culture futensemencée le 17 février en extrait de foie. En vingt-quatre heures, j'obtins des leptothrix et des bâtonnets, avec tous les intermédiaires de taille entre celle des bâtonnets et celle des leptothrix. Il y a en outre quelques bâtonnets à renflement, chose que je n'avais encore jamais eue avec les cultures du n° 22 de la salle Béhier. (Voir fig. 126.)

Mais la culture en extrait de foie du 13 février 1906 donna en vingt-quatre heures une culture pure de formes leptothrix accompagnées de quelques spores. (Voir fig. 127.)

#### § 4. — Conclusions.

Ainsi, dans les deux cas, en ensemençant en extrait de foie une culture pure de bâtonnets, j'obtins d'emblée des formes leptothrix, en culture pure dans un cas, mélangées à des bâtonnets dans l'autre, tandis que l'ensemencement sur tranche de foie donna des bâtonnets, qui, réensemencés en extrait de foie, donnèrent des leptothrix et tous les intermédiaires entre leptothrix et bâtonnets.

Il me semble donc que la transformation des bâtonnets en leptothrix est indéniable dans ces conditions.

Ainsi, cherchant à transformer les bâtonnets en levure *in vitro*, j'obtenais la transformation en leptothrix.

Mais si la démonstration de la transformation des bâton-

nets en leptothrix ne soulève plus, me semble-t-il, d'objec-

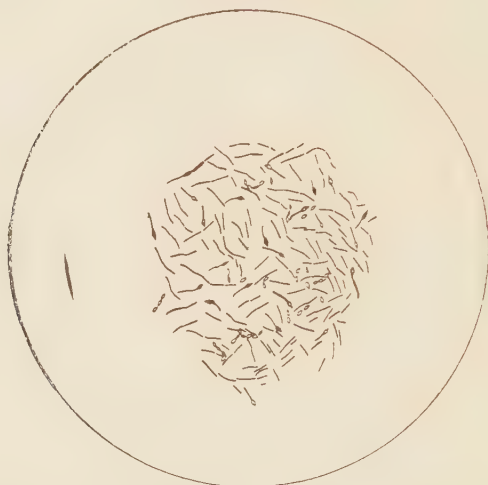


FIG. 120. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture sur gélose du 7 février 1906. Bleu polychrome du 13 février. (Culture de six jours : bâtonnets, bâtonnets à renflement, bâtonnets à renflement vide, spores.)



FIG. 121. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture sur tranche de foie du 13 février 1906. Bleu polychrome du 14 février. (Culture de vingt-quatre heures obtenue en ensemençant la culture représentée par la figure 120. — Bâtonnets.)

tions, la transformation en levures, fortement appuyée

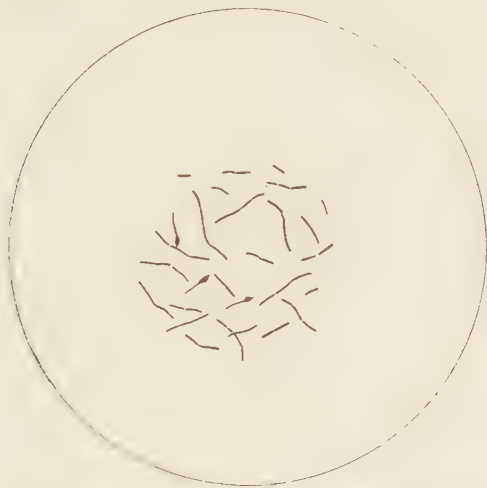


FIG. 122. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture en extrait de foie du 13 février. Bleu polychrome du 14 février. (Culture de vingt-quatre heures obtenue en ensemençant la culture de la figure 120 : leptothrix et bâtonnets à renflement et sans renflement et intermédiaires entre les leptothrix et les bâtonnets.)

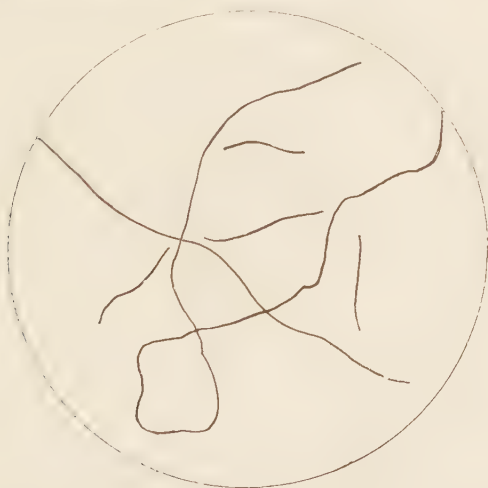


FIG. 123. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture en extrait de foie du 14 février 1906. Bleu polychrome du 17 février. (Culture de trois jours obtenue en ensemençant la culture de la figure 122 : longs filaments. Les éléments de ce dessin étaient dans des champs différents, un seul des longs filaments occupant un champ à lui tout seul.)

jusqu'ici, est cependant encore passible de l'objection que



FIG. 124. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture sur gélose du 11 février 1906. Bleu polychrome du 12 février 1906. (Culture de vingt-quatre heures : Batonnets et spores.)

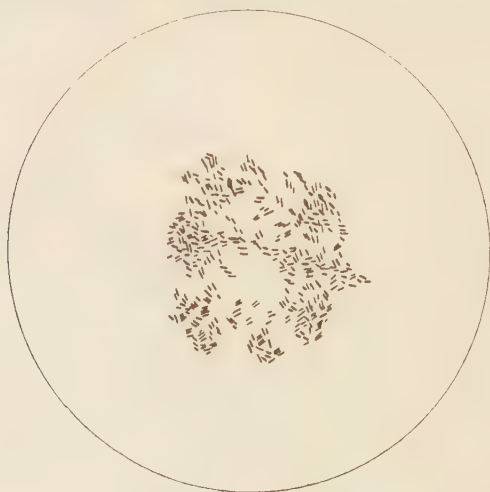


FIG. 125. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture sur tranche de foie du 13 février 1906. Bleu polychrome du 14 février 1906. (Culture de vingt-quatre heures, obtenue en ensemençant la culture de la figure 124 : bâtonnets purs.)

me faisait M. le professeur Roger, que les muqueuses ne

sont pas un milieu stérile; et la transformation en cocci est encore à l'état d'hypothèse.

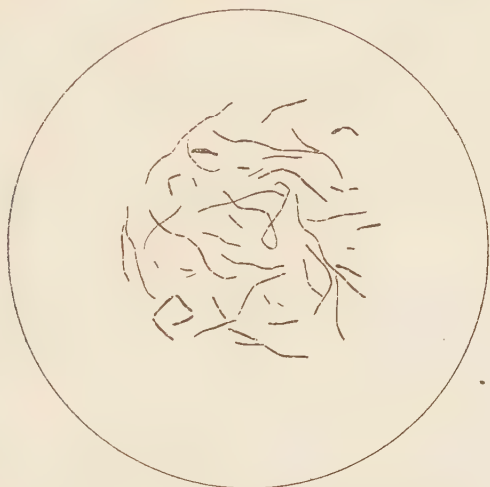


FIG. 126. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture en extrait de foie du 17 février 1906. Bleu polychrome du 18 février. (Culture de vingt-quatre heures, obtenue en ensemençant la culture de la figure 125 : leptothrix, bâtonnets, quelques bâtonnets à renflement et intermédiaires entre bâtonnet et leptothrix.)



FIG. 127. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture en extrait de foie du 13 février 1906. Bleu polychrome du 14 février. (Culture de vingt-quatre heures, obtenue en ensemençant la culture de la figure 124 : leptothrix et spores.)

## CHAPITRE III

### FORMES COCCI.

A. — OBSERVATIONS RELATIVES AUX FORMES COCCI FAITES AU COURS  
DES EXPÉRIENCES RAPPORTÉES DANS LES DEUX PREMIÈRES  
PARTIES.

§ 1. — Apparition de cocci dans les cultures du n° 22 de la salle  
Béhier et du n° 9 de la salle Andral.

Première observation. — J'ai relaté dans la deuxième

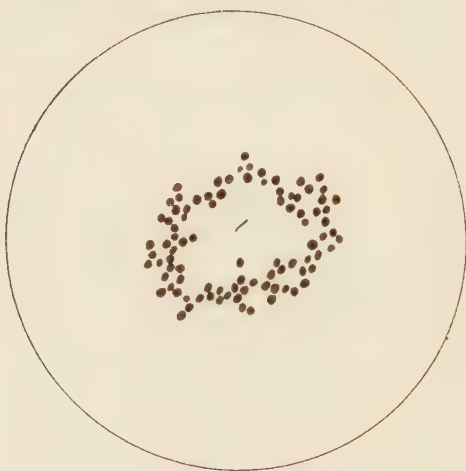


FIG. 128. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture sur gélose du 9 janvier 1904.  
Mise à l'étuve le 14 janvier. Culture de quarante-huit heures. Bleu  
polychrome du 16 janvier. Levures et très rares bâtonnets. (Il n'y en a  
pas dans tous les champs.)

partie de mon travail, l'apparition de formes cocci dans une

série de cultures faites en partant de l'exsudat lingual de



FIG. 129. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture sur gélose du 15 janvier 1904 (tube n° 1). Bleu polychrome du 17 janvier. Culture de quarante-huit heures, obtenue en ensemençant la gélose du 9 janvier (levures et rares bâtonnets), représentée par la figure 128. (Levures et cocci.)



FIG. 130. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Gélose du 15 janvier 1904 (tube n° 1). Bleu polychrome du 27 mai 1904. Culture de quatre mois et douze jours. (Cette culture est la même que la culture représentée par la figure 129.)

la malade du n° 22 de la salle Béhier. J'ai montré que, d'une part, j'avais obtenu des cocci et des levures dans une culture obtenue directement de l'exsudat, et que, d'autre part, des cocci étaient apparus dans des cultures de levures, pures ou associées à des bâtonnets. Enfin, j'ai montré la disparition brusque de ces cocci. (Voir fig. 128, 129 et 130.)

A ce moment, je n'avais pas fait d'interprétation définitive



FIG. 131. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture en gélose-urine du 19 juillet 1904. Bleu polychrome du 25 juillet. (Culture de six jours : levures, levures aréolées et bâtonnets.

de ces cocci, et je les considérais provisoirement comme une impureté.

**Deuxième observation.** — Un peu plus tard, le 2 août 1904, je vis apparaître des cocci le même jour dans deux cultures appartenant à mes deux cas en expérience.

L'une était une culture en gélose-urine datant du 19 juillet 1904; c'était une culture obtenue en ensemençant la culture en gélose du 4 juin 1904 du n° 22 de la salle Béhier, dans laquelle avaient existé des bâtonnets passagers. Le 21 juillet, cette culture était formée de *levures pures*. Le 25 juillet, elle contenait en outre *quelques bâtonnets*. (Voir fig. 131.) Le 2 août, il n'y avait plus de *bâtonnets*, mais des *cocci*. Les

cocci apparus dans cette culture étaient très polymorphes. (Voir fig. 132.)

L'autre était une culture en gélose-urine datant aussi du 19 juillet 1904 et appartenant au premier cas. (N° 9 de la salle Andral.)

Ensemencée avec une culture pure de formes levures en gélose, cette culture n'était composée que de levures pures le 21 juillet, le 22 juillet et le 25 juillet. (Voir fig. 133.)

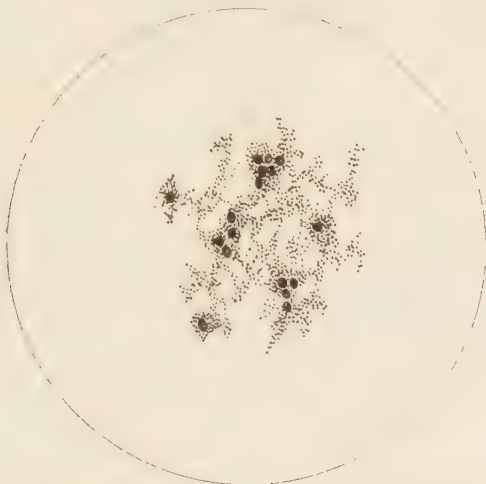


FIG. 132. — Lit n° 22 (salle Béhier). — La même culture que celle de la figure 132, au bout de quatorze jours. Bleu polychrome du 2 août 1904. (Levures et cocci.)

Le même jour que pour la culture précédente, je constatai dans cette culture, à côté de formes levures peu nombreuses, des cocci. Mais ici, le polymorphisme de ces cocci est tel, que l'on trouve tous les intermédiaires de taille entre de petits cocci gros comme des staphylocoques, et les plus grosses levures. (Voir fig. 134.)

**Troisième observation.** — J'observai de nouveau de gros cocci dans une culture de bâtonnets purs sur carotte du deuxième cas. (N° 22 de la salle Béhier.) Cette carotte avait été ensemencée le 30 décembre 1904 avec une culture sur carotte du 27 décembre 1904 et formée exclusivement de bâtonnets. Le 3 janvier 1905, au bout de quatre jours de

culture, la culture est formée de bâtonnets et de gros cocci. (Voir fig. 135.)



FIG. 133. — Lit n° 9 (salle Andral). — Gélose-urine du 19 juillet 1904. Bleu polychrome du 21 juillet 1904. (Culture de quarante-huit heures : levures pures.)

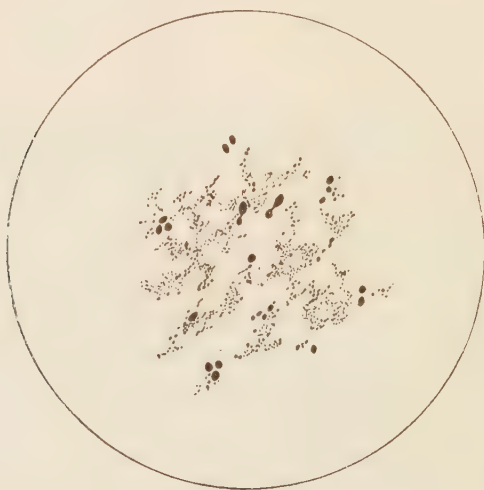


FIG. 134. — La même culture que celle de la figure 133, au bout de quatorze jours. Bleu polychrome du 2 août 1904. (Cocci, levures et cocci intermédiaires entre cocci et levures.)

Quatrième observation. — Enfin, je rappelle que dans le

premier cas (N° 9 de la salle Andral), la culture sur pomme



FIG. 135. — Lit n° 22 (salle Béhier). — Culture sur carotte du 30 décembre 1904. Bleu polychrome du 3 janvier 1905. (Culture de quatre jours : apparition de quelques cocci dans une culture de bâtonnets.)

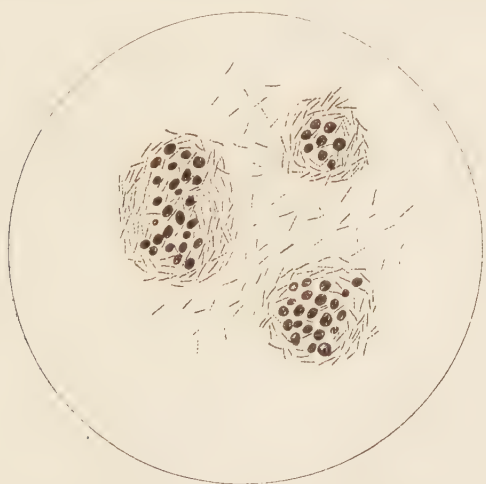


FIG. 136. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture sur gélose du 11 novembre 1903. Bleu polychrome du 8 décembre 1903. (Culture de vingt-sept jours. Bâtonnets segmentés en chaînettes de cocci.)

de terre avait donné des bâtonnets qui prenaient l'aspect de chaînettes de petits cocci. (Voir fig. 136.)

Plus tard, en cultivant les bâtonnets purs provenant des



FIG. 137. — Lit n° 9 (salle Andral). — Culture sur gélose du 24 novembre 1905. Bleu polychrome du 29 novembre. (Culture de cinq jours : bâtonnets segmentés en cocci.)

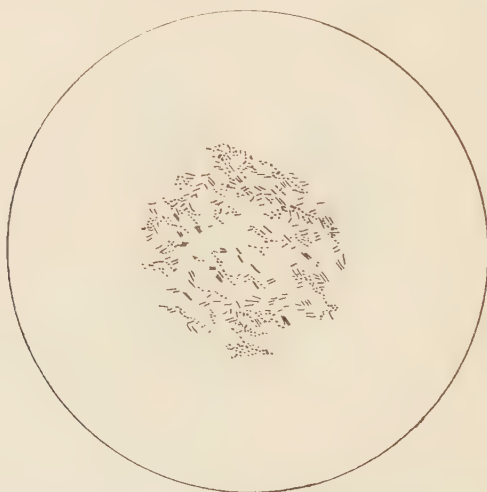


FIG. 138. — Lit n° 9 (salle Andral). — La même culture que celle de la figure 137, au bout de deux mois et neuf jours. Bleu polychrome du 2 février 1906. (Bâtonnets et cocci.)

cultures de ce même cas, j'observai de nouveau cette seg-

mentation en cocci (voir fig. 137), dans une gélose ensemencée le 24 novembre 1905, avec une culture de bâtonnets purs. Le 2 février, cette culture ne renfermait plus de bâtonnets segmentés, mais des bâtonnets ordinaires accompagnés de spores et de cocci de taille très variée. (Voir fig. 138.)

### § 2. — Cultures de cocci provenant des cobayes inoculés.

Je ne m'arrêtai pas à ces observations jusqu'à ce que j'aie observé d'une façon constante des cocci dans les cultures provenant des animaux inoculés avec les bâtonnets.

Je me borne à rappeler ces faits que j'ai exposés en détail à la fin de la deuxième partie.

### § 3. — Résumé. — Hypothèse.

Ainsi, à plusieurs reprises différentes je voyais apparaître des cocci dans des cultures pures soit de formes levures, soit de bâtonnets.

L'apparition de ces cocci se présentait avec les mêmes caractères qu'avait présentés celle des bâtonnets au début de mes recherches : même brusquerie d'apparition et de disparition, même polymorphisme.

D'autre part, dans la même culture, le polymorphisme des cocci est souvent tel qu'il y a tous les intermédiaires de taille entre les plus petits cocci et les formes levures.

En outre, deux fois, j'observai les bâtonnets segmentés en cocci, et une fois cette segmentation fut suivie de l'apparition de cocci dans la culture, ce qui permet de supposer que c'est là un des modes de leur production.

Enfin, le sang, le foie, la rate, le pus vaginal des cobayes inoculés avec les bâtonnets purs, donnèrent des cultures de cocci, soit purs, soit associés aux levures ou aux bâtonnets. Même, dans ces cultures, j'observai des cocci bourgeonnants et des cocci aréolés, rappelant en miniature les formes levures.

Tous ces faits rapprochés les uns des autres légitiment donc l'hypothèse que le champignon du muguet peut prendre la forme coccus et qu'il est probable que cette forme est

une forme de passage entre les formes bactériennes et les formes levures.

Aussi je résolus d'appliquer aux cocci ce qui m'avait si bien réussi avec les bâtonnets : l'ensemencement sur la muqueuse vulvo-vaginale du cobaye.

Possédant des cultures pures de cocci, provenant de mes



FIG. 139. — Cobaye A : Sang du cœur gauche. — Culture en bouillon du 16 janvier 1905. Bleu polychrome du 22 janvier 1905. (Culture de six jours : diplocoques.)

cobayes, rien n'était plus simple que de faire l'expérience d'inoculation des cocci aux cobayes.

**B. — EXPÉRIENCES. — INOCULATIONS DE FORMES COCCI : CULTURES DE BATONNETS ET DE FORMES DE TRANSITION RETIRÉES DES ORGANES.**

#### § 1. — Inoculations. — Choix de la culture.

Je choisis une culture pure de cocci, en gélose, provenant du sang du cobaye A. Le sang, pris aseptiquement dans le ventricule gauche, ensemencé en bouillon le 16 janvier 1905, avait donné une culture pure d'un petit coccus en diplocoque. (Voir fig. 139.) Il avait été passé en gélose le 29 janvier 1905.

Le 1<sup>er</sup> février, cette culture était formée des mêmes élé-

ments qu'en bouillon. Mais le 4 février, le coccus avait grossi et, au lieu d'être groupé en diplocoque, était groupé en amas. C'est cette culture qui, le 12 mai 1905, me servit à inoculer deux cobayes. (Voir fig. 140.)

Ces deux cobayes, III et IV, furent inoculés sur la muqueuse vulvo-vaginale, comme l'avaient été ceux de la première série et comme l'était le cobaye I de la deuxième série.



Fig. 140. — Cobaye A : Sang du cœur gauche. — Culture en gélose du 29 janvier 1904, obtenue en ensemençant la culture de la figure 139. Bleu polychrome du 11 mai 1905. Coccus pur. (Culture inoculée aux cobayes III et IV de la Salpêtrière.)

Avant d'inoculer mes animaux, je fis un examen sur lame du produit de raclage de la muqueuse vulvo-vaginale.

Dans les deux cas, je trouvai naturellement de nombreux microbes; mais il n'y avait pas trace de formes levures. Il n'y avait non plus ni leucocytes, ni cellules épithéliales.

Le 12 mai 1905 donc, ces deux cobayes reçurent sur la vulve la même culture pure de cocci, en gélose du 29 janvier 1905.

## § 2. — Cobaye III.

**Observations.** — Au bout de quelques jours, la muqueuse vulvo-vaginale commence à s'enflammer. Le 23 mai, l'ani-

mal se met à avoir de la diarrhée. Cette femelle se trouvait pleine, par hasard, antérieurement à l'inoculation ; car, depuis le jour de l'inoculation, elle était dans une cage séparée. Or, le 17 juin 1905, un mois environ après l'inoculation, cette femelle mit au monde quatre fœtus à terme, mais morts et macérés : cela rappelait les fœtus morts et macérés, à terme, de la syphilis.

Puis l'animal parut revenir à la santé.



FIG. 141. — Cobaye III : Foie (suc). — Culture en gélose du 11 juillet 1905. Bleu polychrome du 14 juillet 1905. (Culture de trois jours : bacilles courts et ovales.)

Un mois environ après cet avortement, je sacrifiai le cobaye, le 8 juillet 1905.

**Autopsie.** — *Utérus* : L'utérus est augmenté de volume ; la muqueuse utérine est recouverte d'un enduit louche, presque purulent.

*Foie* : Le foie est pâle, mais ne présente pas de granulations comme le foie des cobayes de la première série.

*Rate* : Elle est congestionnée et présente quelques granulations.

*Reins* : Les reins sont pâles. Les pyramides sont confondues : il n'y a plus de limite nette entre la zone médullaire et la zone corticale.

Les poumons et les capsules surrénales ont leur aspect normal.

Ces différents organes et le sang sontensemencés en bouillon.

**Cultures : Cocci. Bâtonnets. Formes de transition.** — Le sang et le poulmon donnèrent des cultures contenant de gros cocci associés à de gros bâtonnets.

Le foie donna une culture pure de bâtonnets : mais ce



FIG. 142. — Cobaye III : Rein gauche. — Culture en gélose du 11 juillet 1905. Colonie jaune. Bleu polychrome du 14 juillet 1905. (Culture pure de cocci.)

sont de petits bacilles trèsarrondis, intermédiaires au coccus très ovale et au bacille très court. (Voir fig. 141.)

Les reins donnèrent des cultures pures de cocci.

Repiquées en gélose, les cultures du rein donnèrent des colonies blanches et des colonies jaunes : mais les deux sortes de colonies sont formées des mêmes cocci (voir fig. 142); je voyais donc de nouveau la pigmentation des colonies à cocci que j'ai déjà signalée.

Mais les résultats les plus intéressants furent donnés par les cultures de la rate et celles de l'utérus.

La culture de la rate (fragment) en bouillon est formée d'une part de gros bâtonnets et, d'autre part, de gros cocci

associés en diplocoques. *Certains de ces cocci bourgeonnent à la manière des levures.* (Voir fig. 143.)

Repiquée en gélose, j'obtiens une culture formée de gros cocci très polymorphes, dont beaucoup sont aréolés.

Enfin, la culture en bouillonensemencée avec l'utérus (corne utérine droite) est formée le 10 juillet de cocci associés à de gros bâtonnets et à des *éléments orales intermédiaires aux cocci et aux formes levures.* (Voir fig. 144.)

Cette culture est ensemencée en gélose le 11 juillet.



FIG. 143. — Cobaye III : Rate (fragment). — Culture en bouillon du 8 juillet 1905. Bleu polychrome du 10 juillet. (Cette culture de quarante-huit heures contient, à côté de gros bâtonnets et de gros diplocoques, des cocci bourgeonnants.)

Le 14 juillet, la culture a poussé. Elle présente deux portions très nettes : l'une est formée de colonies séparées très blanches ; l'autre est diffluyente et forme une nappe à la surface de la gélose.

Au microscope, les colonies blanches sont formées uniquement de gros cocci.

Mais la portion diffluyente est formée de cocci *de taille très variée*, associés à des bâtonnets et à des formes très curieuses : les unes sont de *gros bâtonnets renflés qu'on pourrait prendre*

*pour de petites levures très allongées*, les autres sont de *gros bâtonnets divisés en deux*. (Voir fig. 145.)

Je repique en gélose séparément ces deux sortes de colonies, le 14 juillet 1905.

Le 15 juillet, la géloseensemencée avec une colonie blanche donne une culture formée exclusivement de très gros cocci : mais ces cocci sont *bourgeonnants*, ce sont des *levures en miniature*. (Voir fig. 146.)

Le même jour, la géloseensemencée avec la portion diffluente de la gélose du 11 juillet donne une culture formée de *bâtonnets associés à des cocci bourgeonnants*.

Mais aucune culture ne donna de formes levures de taille normale.

### § 3. — Cobaye IV.

**Observations.** — Le deuxième cobaye eut, comme le premier, au bout de quelques jours, une inflammation assez intense de la muqueuse vulvo-vaginale. Puis, comme lui, il eut de la diarrhée. Il vécut jusqu'au 10 janvier 1906, pendant huit mois. Jusqu'au 18 septembre, il paraissait très bien portant, il augmentait même régulièrement de poids.

A partir du 18 septembre, l'animal commença à maigrir, son poil se séchait et se hérissait. Il maigrit ainsi progressivement jusqu'à sa mort, qui arriva le 10 janvier 1906.

Ainsi, après une phase de malaise, l'animal avait eu une phase de santé apparente pendant trois mois environ. Puis il retomba malade et mourut.

**Autopsie.** — A l'autopsie, le foie était très gras, mais, comme dans le cas précédent, il n'avait ni congestion, ni granulations.

Les ovaires étaient kystiques.

Les autres organes paraissaient sains. Malgré cette apparence, outre le sang et le foie, j'ensemenciai en bouillon la rate, l'utérus, les reins et un peu du liquide des kystes ovariens.

**Cultures : Cocci, Bâtonnets, Formes de transition.** — Aucune de ces cultures ne donna de formes levures typiques; mais elles donnèrent des formes de transition très curieuses, d'une part, et, d'autre part, des bâtonnets et des cocci.

Les cultures de l'utérus donnèrent un mélange de bâtonnets et de cocci.

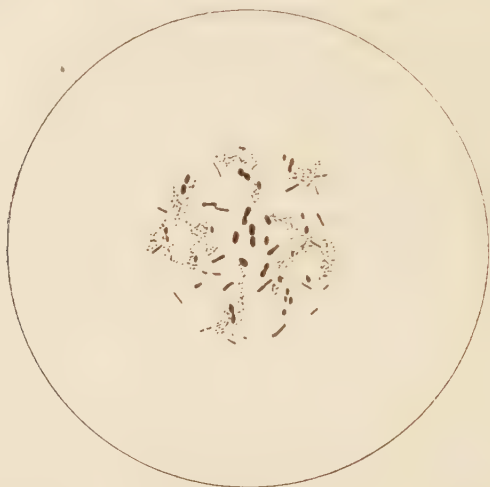


FIG. 144. — Cobaye III : Corne utérine droite. — Culture en bouillon du 8 juillet 1905. Bleu polychrome du 10 juillet 1905. (Culture de quarante-huit heures : Cocci, bâtonnets et éléments ovales intermédiaires entre cocci et levures.)

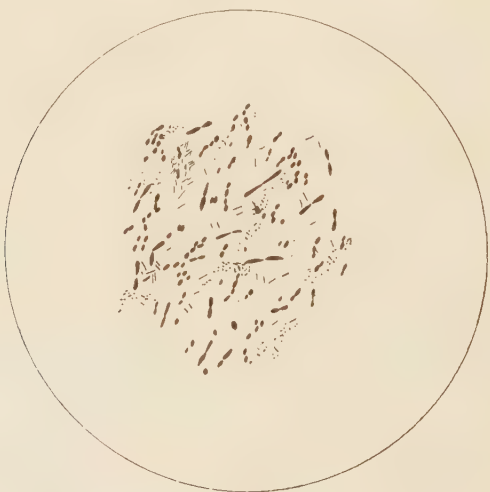


FIG. 145. — Cobaye III : Corne utérine droite. — Gélose du 11 juillet 1905 (portion diffuente). Bleu polychrome du 14 juillet. (Culture de trois jours, obtenue en ensemençant la culture représentée par la figure 144. Formes de transition, cocci et bâtonnets.)

Deux cultures provenant du foie donnèrent des bâtonnets purs.

Une culture provenant de la rate et une culture provenant du liquide du kyste de l'ovaire gauche donnèrent des cultures pures de cocci en diplocoques.

Mais la cultureensemencée avec un fragment de rate et une cultureensemencée avec le suc du foie donnèrent des formes de transition.



FIG. 146. — Cobaye III : Corne utérine droite. — Gélose du 14 juillet 1903. Bleu polychrome du 15 juillet 1903. Cocci bourgeonnants. (Cette culture de vingt-quatre heures a été obtenue en ensemençant une colonie formée uniquement de cocci, de la gélose du 11 juillet 1903.)

Toutes ces cultures se développèrent seulement après trois jours de séjour à l'étuve à 35 degrés.

**Cultures contenant des formes de transition.** — Une culture en bouillonensemencée le 10 janvier 1906 avec le suc du foie était formée le 13 janvier de bâtonnets et de quelques formes leptothrix.

Le 16 janvier, les leptothrix n'existent plus. Mais, à côté des bâtonnets existent dans la préparation des formes levures bourgeonnantes, mais de petite taille, comme j'en ai déjà montré dans les expériences précédentes sur le cobaye, associées à des cocci. (Voir fig. 147.)

La culture en bouillon d'un fragment de rate est très polymorphe.

A côté de bâtonnets dont quelques-uns ont le centre incolore, il existe des filaments minces et toute une série de formes de transition : les unes sont de petites levures arrondies ou bourgeonnantes, comme celles qui existaient dans la culture du foie; les autres sont des formes globulo-filamenteuses naines analogues à celles que j'ai décrites dans les



FIG. 147<sup>1</sup>. — Cobaye IV : Foie (suc). — Culture en bouillon du 10 janvier 1906. Bleu polychrome du 16 janvier 1906. Bâtonnets. Cocci. Petites levures. Forme de transition. (Cette culture, au bout de quarante-huit heures, ne contenait que des bâtonnets et des leptothrix.)

cultures du cobaye II, inoculé avec une culture de bâtonnets; d'autres enfin sont des levures très allongées, intermédiaires au bâtonnet et à la levure. (Voir fig. 148.)

Quant au cobaye témoin, il vit encore actuellement.

#### § 4. — Résumé.

Ainsi les deux cobayes inoculés avec une culture pure de cocci donnaient d'une part de nouveau des bâtonnets, et

1. La figure 147 et la figure 148 représentent groupés dans le même champ des éléments qui, dans les préparations, sont dans des champs différents.

d'autre part des formes intermédiaires entre les levures et les bâtonnets et les cocci, sous forme de cocci bourgeonnants, de levures naines, de formes globulo-filamenteuses naines, et de bâtonnets très ovales ou levures très allongées.

Aussi, quoique je n'aie pas vu dans ces deux cas le retour complet à la levure, il me semble que le retour au bâtonnet et les formes intermédiaires obtenues apportent un argument sérieux, sinon une démonstration complète, à l'hypo-



FIG. 148. — Cobaye IV : Rate (fragment). — Culture en bouillon du 10 janvier 1906. Bleu polychrome du 16 janvier 1906. Bâtonnets. Lepthothrix. Cocci. Petites levures. Nombreuses formes de transition.

thèse de la transformation du champignon du muguet en bâtonnets et en cocci.

Néanmoins, pour trancher définitivement la question, sur le conseil de M. le professeur Roger, j'ai entrepris de nouvelles expériences en prenant comme voies d'inoculation l'injection sous-cutanée et l'injection intra-veineuse. Ces expériences doivent lever la dernière objection faite à l'inoculation muqueuse.

Ces expériences, encore actuellement en cours, feront l'objet d'un travail ultérieur.

Néanmoins, j'en exposerai une ici, car elle tranche, à elle seule, la question du coccus et du bâtonnet.

## CHAPITRE IV

### DEUXIÈMES EXPÉRIENCES DE CONTROLE : INOCULATIONS INTRA-VEINEUSES ET SOUS-CUTANÉES DE BATONNETS.

#### RÉSULTATS D'UNE INOCULATION SOUS-CUTANÉE : RETOUR A LA FORME LEVURE.

##### § 1. — Inoculations.

Au mois de janvier 1906, je mis en train cinq séries d'expériences.

Dans chaque série je pris quatre cobayes femelles.

Le premier fut inoculé par voie intra-veineuse dans la veine jugulaire. La culture à injecter est mise en suspension dans de l'eau distillée stérilisée, contenant 8 grammes pour 1.000 de chlorure de sodium.

Le deuxième fut inoculé par voie sous-cutanée, avec toutes les précautions d'asepsie de la peau.

Le troisième fut inoculé sur la muqueuse vulvo-vaginale, comme dans mes deux premières séries d'expériences.

Le quatrième, cobaye témoin, recut une injection d'eau distillée stérilisée contenant 8 grammes pour 1.000 de chlorure de sodium, dans la veine jugulaire.

Deux séries furent inoculées avec deux cultures pures de bâtonnets provenant du n° 9 de la salle Andral.

Deux séries furent inoculées avec deux cultures pures de bâtonnets provenant du n° 22 de la salle Béhier.

Enfin la cinquième série fut inoculée avec une culture pure de bâtonnets provenant d'une culture du foie du cobaye IV de la Salpêtrière, qui avait lui-même été inoculé avec une culture pure de cocci provenant du sang du

cobaye A de Saint-Louis. Ce cobaye avait lui-même été inoculé, par voie muqueuse, avec une culture pure de bâtonnets provenant du n° 22 de la salle Béhier.

C'était donc le troisième passage par l'animal. Il est évident que si, après ce troisième passage, je retrouvais des formes levures, il ne pouvait être question de germes latents dans les cultures.

D'autre part, si ce résultat était obtenu, il est évident que, la culture inoculée étant une culture de bâtonnets, venue d'un cobaye inoculé avec une culture de cocci, le passage du coccus au bâtonnet et du bâtonnet à la levure se trouverait démontré, et par suite toutes les hypothèses émises vérifiées.

En outre, les conditions de cette expérience étaient telles que les objections venant de la voie d'inoculation étaient écartées.

C'est du cobaye inoculé par voie sous-cutanée que je vais brièvement rapporter l'histoire.

## § 2. — Cobaye inoculé par voie sous-cutanée.

**Inoculation.** — Le 20 janvier 1906, ce cobaye est inoculé sous la peau de la cuisse droite, avec une culture de bâtonnets purs sur gélose, datant du 15 janvier, et provenant du cobaye IV de la Salpêtrière. (Voir fig. 449.) L'une des deux cultures en bouillonensemencées avec le foie de ce cobaye était une culture pure de bâtonnets. Elle avait été repiquée en gélose le 20 janvier. C'est cette culture qui fut inoculée.

Pour cela, la peau de la cuisse droite est rasée, puis savonnée et lavée à l'alcool. Avec des instruments stérilisés, je fais une petite boutonnière à la peau, par laquelle je passe une pipette stérilisée pour injecter le plus loin possible sous la peau la culture en suspension dans 1 centimètre cube d'eau distillée salée à 8 pour 1.000. Puis, un point de suture ferme la boutonnière cutanée.

Trois jours plus tard, le 23 janvier, la boutonnière est complètement cicatrisée et le fil est enlevé: il n'y a aucune induration ni rougeur au niveau de la boutonnière cicatrisée.

Ce cobaye est sacrifié d'un coup sur la région bulbaire le 9 avril, au bout de deux mois et demi.

**Autopsie.** — L'autopsie est faite, le cœur battant encore.

Le foie est un peu congestionné. Les poumons et les reins ont leur aspect normal. Mais la rate, grosse, présente des granulations analogues à celles des animaux précédemment étudiés.

**Cultures en bouillon. Cocci.** — Je fais des cultures avec les reins, le sang, le foie et la rate.



FIG. 149. — Cobaye IV : Foie (suc). — Culture en gélose du 15 janvier 1906. Bleu polychrome du 20 janvier. Culture de cinq jours. Petits bacilles purs. (Culture inoculée au cobaye inoculé par voie sous-cutanée.)

Or, avec le sang, j'obtiens une culture pure d'un gros coccus formé de deux grains semi-lunaires.

Le foie donna le même coccus à l'état pur.

La rate donna aussi ce même coccus. Mais il était accompagné de cocci très volumineux, véritables formes de transition entre le coccus et la levure. (Voir fig. 150.)

Quant à la cultureensemencée avec le rein, elle fut stérile.

Tous ces éléments en forme de cocci prennent fortement le gram.

Ainsi, inoculé avec des bâtonnets, le cobaye ne fournissait que des cultures pures de cocci.



FIG. 150. — Cobaye inoculé par voie sous-cutanée. (Rate, fragment.) — Culture en bouillon du 9 avril 1906. Bleu polychrome du 11 avril 1906. (Culture de quarante-huit heures : petits et gros diplocoques.

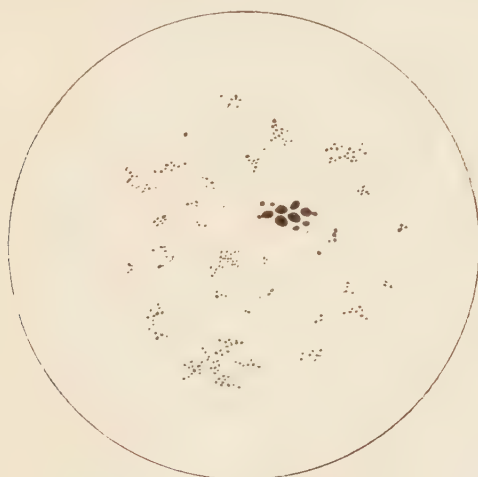


FIG. 151. — Cobaye inoculé par voie sous-cutanée. Rate (suc). — Culture en bouillon de foie de lapin du 20 avril 1906. Bleu polychrome du 3 mai 1906. Culture de treize jours : Cocci et levures.

(Cette culture avait étéensemencée avec une culture pure de cocci en extrait de foie, venue elle-même d'une culture pure de cocci en gélose qui avait étéensemencée avec la culture représentée par la figure 150.)

Tableau résumant les principaux résultats des expériences sur les cobayes.

| SÉRIES<br>d'expériences                          | DÉSIGNATION<br>des<br>cobayes | VOIE<br>d'inocula-<br>tion       | CULTURE<br>inoculée                                       | GÈRE DE MORT<br>de l'animal                                   | FORMES OBTENUES DANS LES CULTURES RÉCOLTÉES                                                                                                                     |                                                                             |                                                                                                                      |                | COTÉES                             |
|--------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------|
|                                                  |                               |                                  |                                                           |                                                               | Pus ensemencé pendant la vie                                                                                                                                    |                                                                             | Liquides et organes ensempés après la mort                                                                           |                |                                    |
|                                                  |                               |                                  |                                                           |                                                               | Formes<br>obtenues directement                                                                                                                                  | Après<br>passage                                                            | Formes<br>obtenues directement                                                                                       | Après passage  |                                    |
| 1 <sup>re</sup> série<br>St-Louis,<br>4 cobayes. | Cobaye A.                     | Marqueuse<br>vulvo-<br>vaginale. | Bâtonnets<br>et spores.                                   | Mort sponta-<br>nément au<br>bout de 9 j.                     | Pas d'ensemencement du pus vaginal.                                                                                                                             | .....                                                                       | Sang : .....<br>Diplocoques.                                                                                         | Cocci en amas. | Foie :<br>Levures et<br>filaments. |
|                                                  | Cobaye B.                     | Id.                              | Id.                                                       | Mort sponta-<br>nément au<br>bout de<br>2 mois et<br>9 jours. | Pus vaginal : ...<br>1 <sup>o</sup> Bâtonnets et leptothrix.<br>2 <sup>o</sup> Cocci. ....                                                                      | .....<br>Cocci repiqués :<br>Cocci.<br>Bâtonnets,<br>Leptothrix<br>Levures. | Sang (cœur gauche) : Cocci en chatnettes.<br>Sang épanché :<br>Foie : <b>Levures</b> associées à cocci et bâtonnets. | .....          | Foie :<br><b>Levures.</b>          |
|                                                  | Cobaye C.                     | Id.                              | Bâtonnets<br>sans<br>spores.                              | Id.                                                           | Pus vaginal : ...<br>1 <sup>o</sup> Bâtonn. et spores<br>2 <sup>o</sup> Cocci en amas,<br>en diplocoque,<br>Cocci aréolés.                                      | .....                                                                       | Pas d'autopsie.                                                                                                      |                |                                    |
|                                                  | Cobaye D.                     | Id.                              | Bâtonnets<br>spores et<br>formes<br>levures<br>peu nettes | Sacrifié au<br>bout de<br>3 mois 1/2.                         | Pus vaginal : ...<br>1 <sup>o</sup> Bâtonnets,<br>2 <sup>o</sup> Cocci en amas,<br>en diplocoque,<br>3 <sup>o</sup> Cocci bourgeonnants (formes de transition). | .....                                                                       | Rate : <b>Levures</b><br>pures.                                                                                      |                |                                    |
|                                                  | Cobaye I.                     | Id.                              | Bâtonnets<br>et spores.                                   | Mort sponta-<br>nément au<br>bout de 13 j.                    | Pas d'ensemencement du pus vaginal.                                                                                                                             | .....                                                                       | Rein : <b>Levures</b> et<br>bâtonnets.<br>Foie :                                                                     |                |                                    |

|                                                                                        |                 |                    |                                      |                                                                                  |                                                           |                                             |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 <sup>e</sup> série<br>Salpêtrière.<br>5 cobayes.                                     | PREMIER GROUPE  | Cobaye II<br>mâle. | Mucreuse<br>buccale.                 | Id.                                                                              | Mort sponta-<br>nément au<br>bout d'un an<br>et 42 jours. | .....                                       | ..... | 2 <sup>o</sup> Formes de tran-<br>sition : Muguet naissant.<br>3 <sup>o</sup> Leptothrix.<br><br>Rate, Rein, granu-<br>lation péritonéale :<br>Formes de transit.<br><b>Levures naines.</b><br>Cocci. Leptothrix<br>cours. Bâtonnets.                                                 | 1 <sup>er</sup> passage en<br>gelose :<br>4 <sup>o</sup> C.<br>2 <sup>o</sup> Bât. associés<br>à formes in-<br>termédiaires<br>entre levures<br>et bâtonnets.<br>2 <sup>e</sup> passage :<br><b>Cocci bour-<br/>geonnants.</b> |
|                                                                                        |                 | Cobaye III.        | Mucreuse<br>vulvo-<br>vaginale.      | Cocci en<br>amas pro-<br>venant du<br>cobaye A.                                  | Sacré.                                                    | Pas d'ensemencement<br>du pus vagi-<br>nal. | ..... | Ugèrus :<br>Gros cocci. ....<br>Formes interméd. à<br>cocci et levures.<br><br>Foie : Bâtonnets.                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                        | DEUXIÈME GROUPE | Cobaye IV.         | Id.                                  | Id.                                                                              | Mort sponta-<br>nément<br>au bout de<br>8 mois.           | Pas d'ensemencement<br>du pus vagi-<br>nal. | ..... | Foie :<br>4 <sup>o</sup> Bâtonnets purs<br>2 <sup>o</sup> Form. de transit :<br><b>Petites levures<br/>bourgeonnantes</b><br>associées à bâton-<br>nets et leptothrix.<br>Rate : <b>Pies Levures</b><br>Bâtonnets. Filaments<br>minces. Cocci.<br>Nombreuses formes<br>de transition. |                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                        |                 | Cobaye V.          | Pas d'ino-<br>culation.<br>Cob. fem. | Vit encore au bout de<br>48 mois, alors que tous les<br>cob. inoculés sont morts | .....                                                     | .....                                       | ..... |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                |
| 3 <sup>e</sup> série<br>Sorbonne.<br>20 cobayes.<br>4 sont rapportés<br>dans la thèse. | Cobaye femelle  |                    | Inocula-<br>tion sous-<br>cutanée.   | Bâtonnets<br>purs, pro-<br>venant du<br>cob. IV.                                 | .....                                                     | .....                                       | ..... | Rate : Gros cocci<br>en diplocoques.<br>Formes de tran-<br>sition.                                                                                                                                                                                                                    | Passage en<br>extrait de foie :<br>Cocci<br>et levures.                                                                                                                                                                        |

**Cultures en bouillon de foie. Levures.** — C'est alors que j'eus l'idée d'utiliser la culture en extrait de foie qui m'avait si bien réussi pour transformer les bâtonnets en leptothrix.

Raisonnant par analogie, je me disais que les cocci pourraient peut être revenir à la forme levure.

Cette expérience fut faite à la Sorbonne, dans le laboratoire de M. le professeur Dastre. -

Mais, n'ayant pas de foies de cobaye à ma disposition, j'employai, en suivant la technique que j'ai indiquée plus haut, des foies de lapin.

Le 11 avril 1906, la culture en bouillon du 9 avril est ensemencée en gélose. Elle donne le même coccus que le bouillon, mais de taille moindre.

Le 19 avril, les deux cultures sont ensemencées en extrait de foie de lapin.

Le 20 avril, ces deux cultures sont elles-mêmes réensemencées en extrait de foie et mises à l'étuve.

Le 3 mai, la culture en extrait de foie du 20 avril de la série de la gélose du 11 avril, est formée de cocci accompagnés de *levures bourgeonnantes*. (Voir fig. 151.)

### § 3. — Conclusion.

Ainsi, le cobaye inoculé avec une culture pure de bâtonnets, donnait une culture de cocci et de formes de transition qui, ensemencée en extrait de foie, donnait des formes levures bourgeonnantes.

*Je crois donc, après ces expériences, être en droit de conclure à l'existence de formes bacillaires, de formes leptothrix, et de formes cocci du champignon du muguet.*

---

## QUATRIÈME PARTIE

### Observations de muguet à formes microbiennes dans l'exsudat et en cultures.

---

#### CHAPITRE PREMIER

##### PRÉLIMINAIRES.

Le fait de l'existence de formes microbiennes du champignon du muguet que je viens de démontrer par l'étude très complète de deux échantillons de muguet, quelque intéressant qu'il soit, pouvait n'être qu'un fait particulier, une anomalie isolée.

Aussi ai-je étudié à ce point de vue d'autres échantillons de muguet. Je n'en ai pas fait l'étude complète, mais dans tous mes cas j'ai observé des formes microbiennes, soit prédominantes dans l'exsudat, soit apparaissant dans des cultures pures de formes levures. Cette partie de mon travail a porté sur six cas, ce qui, joint aux deux cas que j'ai étudiés complètement, et au cas que m'ont communiqué MM. Achard et Paiseau et dont j'ai déjà parlé, porte à neuf le nombre total des échantillons de muguet que j'ai observés.

*Dans les neuf cas j'ai vu des formes microbiennes.*

Répartition des neuf cas de muguet suivant la nature de l'exsudat. — Ces neuf cas se répartissent de la façon suivante :

*Exsudats à bâtonnets.* — 1° Dans six cas, l'exsudat était formé de bâtonnets accompagnés soit de formes levures

exclusives, soit de formes levures et de formes globulo-filamenteuses.

Dans les uns les éléments microbiens et les éléments normaux du muguet étaient en quantité à peu près égale, mais dans les autres les bâtonnets dominaient nettement les formes ordinaires du champignon du muguet. C'est à ce groupe qu'appartiennent les deux cas étudiés complètement.

*Exsudats à leptothrix.* — 2° Dans un cas, l'exsudat était formé pour ainsi dire exclusivement de formes leptothrix.

*Exsudats à diplocoques.* — 3° Dans les deux derniers cas, l'exsudat était formé de diplocoques associés à de rares formes levures.

### Répartition des neuf cas de muguet suivant leur origine.

— Au point de vue des malades ces muguets se répartissent de la façon suivante :

*Hôpital Tenon, salle Andral.* — 1° Quatre cas ont été observés au même moment dans la salle Andral (hommes) du service de M. Menetrier. Ce sont les quatre cas dont je rapporte l'histoire clinique au début de ma première partie.

Parmi eux, l'un, celui du n° 9, a été étudié complètement, l'autre, celui du n° 8, m'a servi, en même temps que le précédent, à l'identification de mes formes levures avec le champignon du muguet.

Ces deux cas et le cas du lit du n° 21 avaient dans l'exsudat des bâtonnets.

Le quatrième cas, celui du lit n° 3 de la même salle, avait dans l'exsudat des diplocoques.

*Hôpital Tenon, salle Béhier.* — 2° Deux cas ont été observés dans la salle Béhier (femmes) du service de M. Menetrier à l'hôpital Tenon, postérieurement aux quatre premiers. Les deux salles étaient très éloignées l'une de l'autre.

De ces deux cas, l'un, celui du lit n° 22, qui a été étudié complètement, avait un exsudat composé presque exclusivement de diplocoques.

*Hôpital Tenon, service de M. le Dr Achard.* — 3° Un cas, dont j'ai parlé incidemment, a été observé dans le service de M. Achard à l'hôpital Tenon ; il est à peu près contem-

porain des deux précédents et il avait un exsudat formé presque exclusivement de bâtonnets.

*Hospice de la Salpêtrière, salle Prüss.* — 4° Un cas à bâtonnets a été observé à la Salpêtrière, dans le service de M. le professeur Raymond.

*Malade de la ville.* — 5° Enfin le cas à exsudat à leptothrix a été observé en ville, chez un malade atteint de néoplasme abdominal.

On voit donc, par ces deux tableaux, que, d'une part, les différentes formes microbiennes observées en culture ont été retrouvées dans les exsudats humains et que, d'autre part, la provenance de mes échantillons est assez variée pour qu'on ne puisse dire qu'il s'agit d'un germe spécial existant dans une même salle du même hôpital.

Dans ce qui va suivre, je laisse complètement de côté les trois cas dont j'ai parlé et auxquels je renvoie<sup>1</sup> : le n° 9 de la salle Andral; le n° 22 de la salle Béhier et le cas de MM. Achard et Paiseau.

Il me reste donc six cas à étudier.

---

1. Voir pages 24, 66 et 67.

## CHAPITRE II

### EXSUDATS A BATONNETS.

A. — PREMIER CAS : HÔPITAL TENON, SALLE ANDRAL LIT N° 8.

#### § 1. — Observation clinique. Cultures pures de formes levures.

J'ai rapporté tout au long l'observation clinique de ce malade au début de ma première partie. (Voir page 11.)



FIG. 152. — Lit n° 8 (salle Andral). — Exsudat, coloration au gram-éosine du 9 mai 1903. (Formes levures exclusives et bacilles.)

J'ai rapporté aussi, dans cette première partie, les cultures qui démontrent qu'il s'agissait bien du champignon du muguet.

J'ai montré que l'exsudat était formé surtout de bâtonnets (voir fig. 152) et j'ai dit déjà que j'avais obtenu des cultures pures de formes levures. (Voir fig. 153.)

§ 2 — Apparition et disparition de bâtonnets dans les cultures pures de formes levures.

Cultures pures de levures. — L'exsudat avait été ensemencé le 9 mai 1903. Le 10 mai j'avais, par séparation en gélose, des colonies isolées formées de levures pures. Je

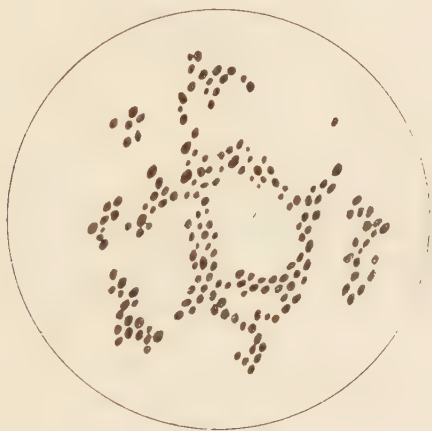


FIG. 153. — Lit n° 8 (salle Andral). — Gélose du 22 mai 1903. Bleu du 4 mai 1903. (Culture pure de formes levures de quarante-huit heures.)

repassai en gélose, le 10 mai, une de ces colonies isolées. Le 18 mai, je fis une nouvelle gélose. J'étais donc au troisième passage en gélose en cultures pures de formes levures.

Cultures de levures et de bâtonnets. — Or, cette gélose du 18 mai 1903, qui, le 21 mai, était encore une culture pure de formes levures, donna le 22 mai quelques bacilles. (Voir fig. 154.)

Disparition des bâtonnets. — Le 6 juillet, les bâtonnets ont disparu et il n'y a que des formes levures granuleuses. (Voir fig. 155.)

Le 22 mai, cette gélose du 18 mai est repiquée en gélose.

Au bout de quarante-huit heures, cette gélose donne une culture pure de formes levures dont un certain nombre ont

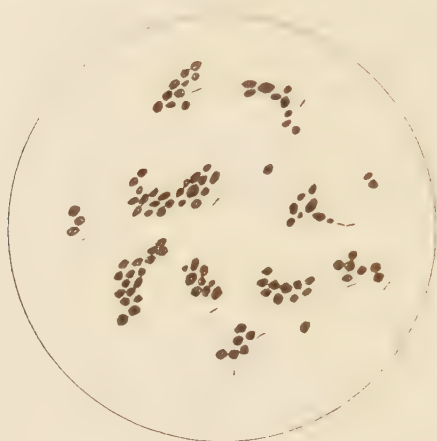


FIG. 154. — Lit n° 8 (salle Andral). — Culture sur gélose du 18 mai 1903. Thionine du 22 mai 1903. Culture de quatre jours. Levures et bâtonnets. (Cette culture obtenue en ensemençant une culture pure de levures était elle-même une culture pure de levures le 21 mai.)



FIG. 155. — Lit n° 8 (salle Andral). — La même culture que celle de la figure 154, au bout de quarante-huit jours de culture. Bleu du 6 juillet 1903. (Levures pures de toute taille.)

une aréole avec des grains bien colorés. (Voir fig. 156.)

Je voyais donc de nouveau une culture donner quelques

bâtonnets, puis les bâtonnets manquer dans la culture-fille et disparaître dans la culture où ils étaient nés.



FIG. 156. — Lit n° 8 (salle Andral). — Culture sur gélose du 22 mai 1903. Bleu polychrome du 24 mai. (Culture de quarante-huit heures : levures pures aréolées. Cette culture a été obtenue en ensemençant la culture mixte représentée par la figure 154.)



FIG. 157. — Lit n° 8 (salle Andral). — Culture en bouillon du 6 juin 1903. Bleu polychrome du 6 juillet. (Culture d'un mois : levures, bâtonnets, long filament mince et cocci. Cette culture a été obtenue en ensemençant une culture pure de levures.)

Cultures de levures avec bâtonnets et cocci. — Mais, en

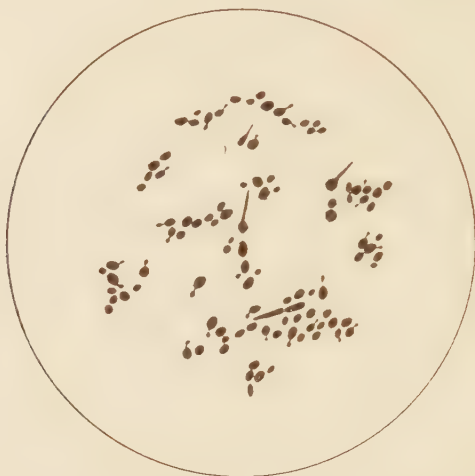


FIG. 158. — Lit n° 8 (salle Andral). — Culture en bouillon du 10 juillet 1903. Bleu polychrome du 16 juillet 1903. (Culture de six jours : levures et formes globulo-filamenteuses. Culture obtenue en ensemençant une culture pure de levures du 9 juillet.)



FIG. 159. — Lit n° 8 (salle Andral). — La même culture que celle de la figure 158, au bout de treize jours. Bleu polychrome du 23 juillet. Levures un peu granuleuses. (Filaments plus minces et moins nombreux.)

examinant, le 6 juillet 1903. une culture en bouillon âgée d'un mois, etensemencée, le 6 juin, avec une culture pure de formes levures, je trouvai une culture mixte très riche en formes microbiennes ; non seulement il y avait des bâtonnets, mais il y avait de longs filaments minces et des cocci. (Voir fig. 157.)

Série de cultures pures de levures. — Cependant la gélose du 18 mai, qui avait eu quelques bâtonnets le 22 mai, bâtonnets qui avaient disparu le 6 juillet, fut l'origine d'une



FIG. 160. — Lit. n° 8, salle Andral. — Bouillon glucosé du 28 juillet 1903. Etat frais du 4 août 1903. (Culture de huit jours : formes globulo-filamenteuses.)

série de cultures en gélose dans lesquelles il n'y eut pas de bâtonnets, et des cultures en bouillon et en bouillon glucosé qui me prouvèrent qu'il s'agissait bien du champignon du muguet. (Voir fig. 158, 159 et 160).

Le 2 août, une culture en bouillon composée de formes levures pures estensemencée sur carotte.

J'obtiens une culture caractéristique de muguet et composée de formes levures pures. En partant de cette culture pure de formes levures j'ensemencai une gélose le 22 octobre 1903.

Cette culture, composée de formes levures pures, estensemencée de nouveau en gélose, le 26 octobre 1903.

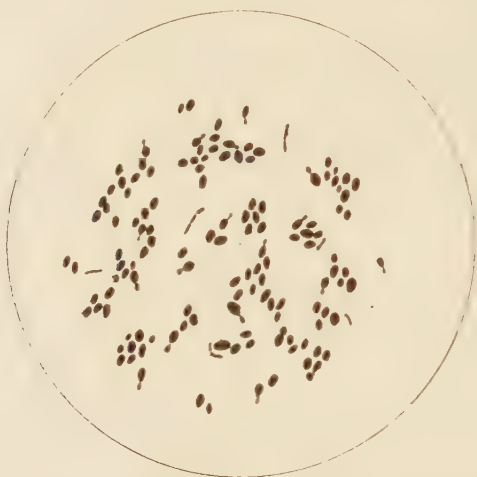


FIG. 161. — Lit n° 8 (salle Andral). — Culture en gélose du 26 octobre 1903. Bleu polychrome du 27 octobre 1903. (Culture de vingt-quatre heures : levures et bâtonnets. Cette culture mixte a été obtenue en ensemençant une culture pure de levures qui était la dernière d'une série de six cultures pures de levures.)



FIG. 162. — Lit n° 8 (salle Andral). — La même culture que celle de la figure 161, au bout de quarante-huit heures. Bleu polychrome du 28 octobre 1903. (Les bâtonnets sont beaucoup plus nombreux.)

Réapparition de bâtonnets dans une culture pure de levures après la série de cultures pures de levures. — Or, le 27 octobre, je retrouve des bâtonnets dans cette même culture (voir fig. 161), et le 28 octobre, ces bâtonnets sont devenus très abondants. (Voir fig. 162.)

En ensemençant sur pommes de terre, le 27 octobre, cette culture mixte, j'obtiens de nouveau une culture mixte.

Je ne poussai pas plus loin l'étude de ce cas.



FIG. 163. — Lit n° 8 (salle Andral). — Culture sur pomme de terre du 27 octobre 1903, obtenue en ensemençant la culture de la figure 161. Bleu polychrome du 28 octobre. (Culture de vingt-quatre heures : levures et quelques bâtonnets.)

**Résumé.** — Dans ce cas encore, j'ai vu les bâtonnets apparaître dans une culture pure de levures, disparaître des cultures suivantes, pour réapparaître plus tard, les cultures restant toujours homogènes d'aspect, qu'elles soient mixtes ou formées de levures pures.

## B. — DEUXIÈME CAS : SALLE ANDRAL, LIT N° 24.

### § 1. — Observation clinique.

Ce muguet apparut le 18 mai dans la salle Andral. C'est le troisième des quatre cas qui apparurent presque en même

temps dans la salle Andral, comme je l'ai déjà dit au début de la première partie.

Le malade était un bacillaire très cachectisé. Le 18 mai, il avait, sur le bord droit de la langue et sur la face interne de la joue droite, un enduit crémeux, se détachant assez facilement, et beaucoup plus blanc que les autres; il rappelle plus la description classique du muguet. La bouche est sèche et la réaction de la salive alcaline.

Au microscope, l'exsudat est formé de levures et de formes globulo-filamenteuses, accompagnées de bacilles. Mais ceux-ci sont bien moins nombreux que chez le malade du n° 8 et celui du n° 9.

## § 2. — Cultures.

**Cultures de cocci et de bâtonnets contenant quelques levures.** — Or, les cultures de ce cas donnèrent des formes microbiennes, cocci et bâtonnets.

Dans une culture en gélose du 18 mai 1903, je trouvais, le 21 mai, dans la portion de la culture développée dans l'eau de condensation du tube de gélose, une culture de bâtonnets accompagnés de quelques formes levures. (Voir fig. 164.)

Dans la portion de la culture développée sur la surface de la gélose, je trouvais quelques formes levures accompagnées de cocci, dont les uns sont tout petits, et les autres plus gros. (Voir fig. 165.)

**Disparition des cocci.** — En repiquant cette gélose le 21 mai, j'obtiens sur cette dernière gélose une culture pure de formes levures (Voir fig. 166.)

Le 6 juillet 1903, au bout de six semaines environ, cette culture est toujours une culture pure de formes levures, mais toutes sans aréole. (Voir fig. 167.)

Ainsi les cocci avaient disparu en repassant en gélose. Le 9 juillet, cette culture pure de formes levures est réensemencée en gélose.

En vingt-quatre heures, j'ai une culture pure de formes levures, mais dont quelques-unes ont une aréole avec des grains fortement colorés. (Voir fig. 168.)

Réapparition de cocci en partant de levures pures. — Or, en ensemençant cette gélose en bouillon, le 10 juillet 1903, j'obtiens le 13 juillet une culture composée de formes levures bourgeonnantes accompagnées de longues chaînettes de cocci. (Voir fig. 169.)

Ainsi, partant de cultures mixtes, j'obtenais des levures pures dans deux cultures successives et inversement, partant de la dernière culture pure, je voyais réapparaître les cocci. Mais ceux-ci, qui étaient en amas la première fois, sont en chaînettes la seconde fois.

Nouvelle disparition des cocci. — Le 16 juillet 1903, j'ensemenciai en gélose la culture en bouillon formée de levures et de chaînettes de cocci.

En vingt-quatre heures, cette gélose me donne une culture pure de formes levures bourgeonnantes.

Observation de cocci passagers dans la même culture. — Le 22 juillet, ces levures ne bourgeonnent plus, mais présentent l'aspect aréolé que j'ai déjà souvent décrit.

Or, le 23 juillet, je vois apparaître, dans cette culture pure de formes levures, quelques rares cocci.

Et le 31 juillet, la culture est de nouveau une culture pure de formes levures.

Voilà donc une nouvelle observation de formes microbiennes passagères dans la même culture, mais cette fois il s'agit des cocci et non des bâtonnets.

Répétition de l'obtention de cocci en partant de levures pures. — Le 22 juillet, alors que la culture était encore une culture pure de formes levures, je l'avais repiquée en gélose. En vingt-quatre heures, j'ai une culture pure de formes levures.

Cette culture pure est repiquée à son tour en gélose le 23 juillet.

C'était donc le troisième passage depuis que les cocci du bouillon avaient disparu.

Or, le 24 juillet, cette culture âgée de vingt-quatre heures est formée de levures accompagnées de nombreuses chaînettes de cocci. Mais ces cocci sont plus volumineux que précédemment. (Comparez fig. 170 et fig. 169.)

En ensemençant en bouillon cette culture, j'ai d'emblée,



FIG. 164. — Lit n° 21 (salle Andral). — Culture sur gélose du 18 mai 1903. Eau de condensation. Thionine du 22 mai 1903. (Culture de quatre jours : bâtonnets et quelques levures.)

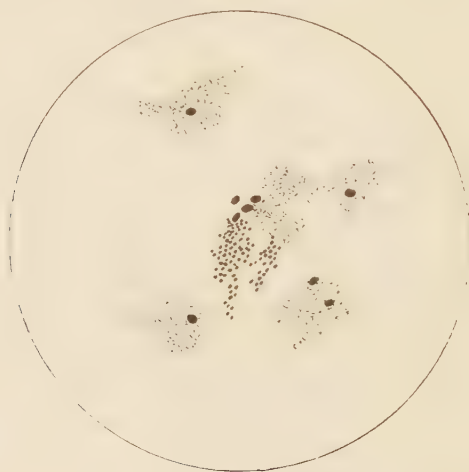


FIG. 165. — Lit n° 21 (salle Andral). — Même tube de culture que celui de la figure 164, mais surface de la gélose. Bleu polychrome du 21 mai. (Culture de trois jours : cocci de différentes tailles et quelques levures.)

en vingt-quatre heures, une culture de levures et de chaî-

nettes de cocci, mais ceux-ci sont plus petits que dans la



FIG. 166. — Lit n° 21 (salle Andral). — Culture sur gélose du 21 mai 1903. Bleu polychrome du 24 mai. (Culture de trois jours : levures pures. Culture obtenue en ensemençant la culture représentée par la figure 165.)

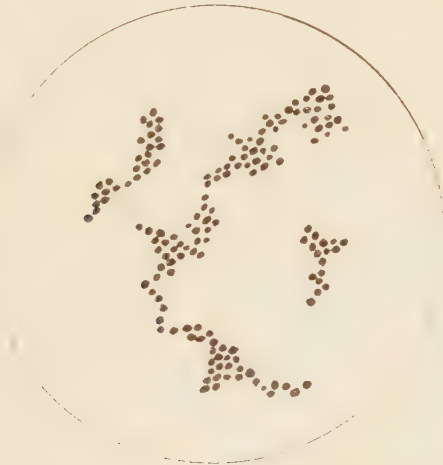


FIG. 167. — Lit n° 21 (salle Andral). — La même culture que celle de la figure 166, au bout de seize jours. Bleu polychrome du 6 juillet 1903 (Levures pures.)

culture-mère. D'autre part, quelques chaînettes sont plutôt

des chainettes de diplocoques que de cocci séparés. (Voir fig. 171.)



FIG. 168. — Lit n° 21 (salle Andral). — Gélose du 9 juillet 1903. Bleu polychrome du 10 juillet 1903. (Culture de vingt-quatre heures : levures aréolées.)



FIG. 169. — Lit n° 21 (salle Andral). — Culture en bouillon du 10 juillet 1903. Bleu polychrome du 13 juillet. (Culture de trois jours : levures bourgeonnantes et chainettes de cocci. Culture obtenue en ensemençant la culture de la figure 168.)

Nouvelle disparition des cocci. Série de cultures pures de levures. — Le 2 août, j'ensemenciai sur carotte la culture



FIG. 170. — Lit n° 21 (salle Andral). — Gélose du 23 juillet 1903. Bleu polychrome du 24 juillet. Levures et chainettes de cocci. (Culture de vingt-quatre heures, obtenue en ensemençant une culture pure de levures.)



FIG. 171. — Lit n° 21 (salle Andral). — Bouillon du 24 juillet 1903. Bleu polychrome du 25 juillet 1903. (Culture de vingt-quatre heures, obtenue en ensemençant la culture de la figure 170. Levures et chainettes de cocci et de diplocoques.)

en gélose du 16 juillet, qui, le 23 juillet, contenait des cocci, mais était de nouveau une culture pure de formes levures depuis le 31 juillet.

En vingt-quatre heures, la culture sur carotte est formée de levures pures.

Au bout de onze semaines, le 21 octobre 1903, cette culture est toujours une culture pure de formes levures.

Je fis, en partant de cette culture, une série de cultures formée de deux géloses successives, puis une pomme de terre; les trois cultures successives furent des cultures pures de formes levures.

Je ne poussai pas plus loin l'étude de ce cas.

**Résumé.** — Donc dans ce cas encore, nous voyons successivement apparaître et disparaître les formes microbiennes, qui, dans ce cas, sont des cocci dans les cultures, alors que dans l'exsudat ce sont des bâtonnets.

### C. — TROISIÈME CAS : SALPÊTRIÈRE, SALLE PRÜSS (HOMMES).

#### § 1. — Observation.

Le malade dont il s'agit était atteint de lymphadénie. Il était entré dans le service de M. le professeur Raymond, pour une paralysie radiculaire supérieure gauche due à une compression du plexus brachial gauche par des ganglions hypertrophiés.

Pendant son séjour dans le service, le malade eut une poussée nouvelle de lymphadénie avec développement considérable des ganglions cervicaux et des amygdales.

C'est au cours de cette poussée amygdalienne et ganglionnaire que, le 18 janvier 1905, le malade eut un muguet revêtant l'aspect d'angine pseudo-membraneuse, comme il en a été publié un certain nombre d'observations. Il y avait une fausse membrane blanchâtre, localisée au niveau des amygdales.

#### § 2. — Examen de l'exsudat.

Examiné au microscope, cet exsudat, dans lequel il y a un certain nombre de leucocytes, est formé de levures

accompagnées d'un grand nombre de bacilles et de cocci de toutes tailles. (Voir fig. 172.)

Une préparation au gram-éosine montre que ces éléments microbiens prennent bien le gram.

Le 22 janvier 1905, je fais un nouvel examen qui donne le même résultat.

### § 3. — Cultures.

Le même jour, je fais une séparation en trois tubes de gélose. J'obtiens dans le dernier tube quelques grosses



FIG. 172. — Salle Prüss (Salpêtrière). — Exsudat. (Bleu polychrome du 18 janvier 1905.)

colonies bien séparées. Ces colonies, saillantes, hémisphériques, blanches, ont l'aspect classique des colonies du muguet.

A l'examen, le 25 janvier 1905, ces colonies sont formées de levures accompagnées de bacilles longs, les uns épais, les autres grêles. (Voir fig. 173.)

Le 29 janvier 1905, ces colonies sont formées des mêmes éléments.

Je reprends alors une de ces colonies séparées et je fais une nouvelle séparation en trois tubes de gélose.

Dans les trois tubes j'ai de nouveau des colonies séparées.

Examinés au bout de trois ou quatre jours, le 4<sup>e</sup> février 1905, ces trois tubes ne contiennent que des colonies de levures pures. (Voir fig. 174.)

Le même jour, je fais un nouvel examen d'un des tubes de la première séparation, le tube n° 1. Les colonies qu'il contient sont formées de levures accompagnées de bacilles, dont la plupart sont plus longs que le 25 janvier et tendent à la forme leptothrix. (Voir fig. 175.)

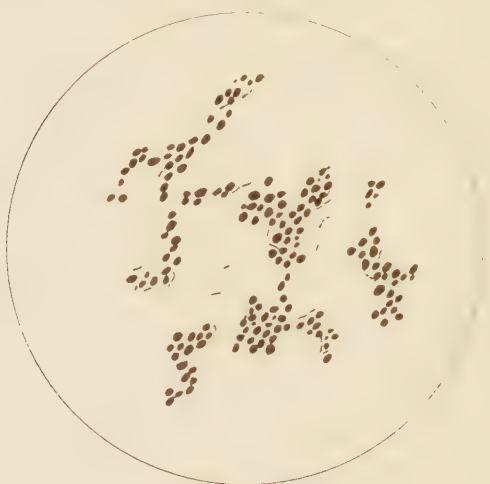


FIG. 173. — Salle Prüss (Salpêtrière). — Tube n° 3 de la séparation en gélose du 22 janvier 1905. Bleu polychrome du 25 janvier 1905. (Levures et quelques bâtonnets.)

Ainsi, les bâtonnets s'étaient allongés dans la première séparation, et avaient disparu à la deuxième.

Or, en examinant le 20 novembre 1905, au bout de dix mois de culture, la gélose n° 1 du 22 janvier 1905, je constatai la disparition des bacilles de cette culture.

Mais il y avait, à côté des levures, quelques formes globulo-filamenteuses. (Voir fig. 176.)

Au contraire, le tube n° 3 du 22 janvier 1905 contenait toujours des levures accompagnées de quelques bacilles. (Voir fig. 177.) Les levures sont aréolées.

En ensemençant en gélose cette culture, le 21 novembre

1905. j'obtiens une culture pure de formes levures. (Voir fig. 178.)

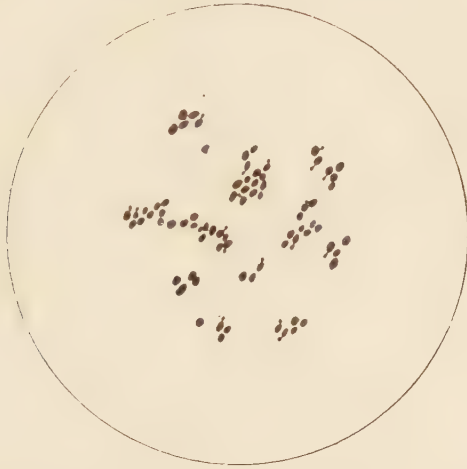


FIG. 174. — Salle Prüss (Salpêtrière). — Tube n° 1 de la séparation du 29 janvier faite en partant d'une colonie isolée représentée par la figure 173. Bleu polychrome du 1<sup>er</sup> février 1905. (Culture pure de levures bourgeonnantes.)

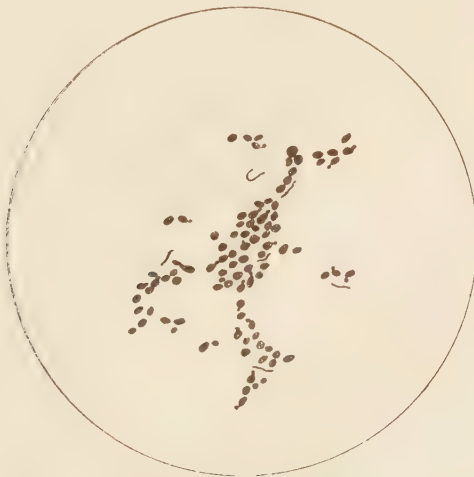


FIG. 175. — Salle Prüss (Salpêtrière). — Tube n° 1 de la séparation du 22 janvier 1905, au bout de dix jours de culture. Bleu polychrome du 1<sup>er</sup> février 1905. (Les bâtonnets sont plus longs que dans la figure 173.)

Résumé. — Voilà donc deux cultures du même âge et de



FIG. 176. — Salle Prüss (Salpêtrière). — Même culture que celle de la figure 175, au bout de dix mois. Bleu polychrome du 20 novembre 1905. Les bâtonnets ont disparu. (Il y a quelques filaments de muguet dont le contour seul a pris la coloration, ainsi que quelques levures.)



FIG. 177. — Salle Prüss (Salpêtrière). — Même culture que celle de la figure 173, au bout de dix mois. Bleu polychrome du 20 novembre 1905. (Levures aréolées et quelques bacilles.)

même origine contenant au début toutes deux des bacilles,

et dans l'une desquelles les bacilles disparaissent alors qu'ils persistent dans l'autre. D'autre part, en ensemençant cette



FIG. 178. — Salle Prüss (Salpêtrière). — Gélose du 21 novembre 1905. Bleu polychrome du 23 novembre 1905. Culture pure de levures, obtenue en ensemençant la culture mixte de la figure 177.)

dernière culture, les bâtonnets disparaissent. Nous voyons donc toujours ce même phénomène d'apparition et de disparition des bâtonnets.

## CHAPITRE III

### CAS UNIQUE D'EXSUDAT A LEPTOTHRIX.

#### § 1. — Observation : M<sup>me</sup> M...

##### Examen microscopique de l'exsudat.

Au mois de mars 1903, j'étais de garde auprès d'une malade atteinte de néoplasme abdominal.

Le 24 mars 1903, cette malade eut un muguet lingual et labial d'aspect classique, avec sécheresse de la bouche.

A l'examen, cet exsudat est formé de quelques rares formes levures accompagnées de quelques formes globulo-filamenteuses : ces éléments permettent de dire qu'il s'agit de muguet.

Mais ils sont en infime minorité. Les éléments dominants sont de longs filaments grêles analogues à des leptothrix dont un grand nombre ont une série de vacuoles, qui sont peut-être des spores. (Voir fig. 179.)

Tous ces éléments prennent fortement le gram. (Voir fig. 180.)

#### § 2. — Cultures.

J'ai fait très peu de cultures de ce cas. Voici cependant quelques résultats :

Le 24 mars, jour de l'examen de l'exsudat, j'enseménai une gélose. La culture est très longue à se développer. Ce n'est que le 29 mars que la culture est assez abondante pour être examinée : homogène d'aspect, elle est cependant formée de levures accompagnées de cocci très polymorphes. (Voir fig. 181.)

En réensemencant cette culture en gélose le même jour, j'obtins une culture pure de formes levures.



FIG. 179. — M<sup>me</sup> M<sup>\*\*\*</sup>. — Exsudat. Bleu polychrome du 24 mars 1905.



FIG. 180. — M<sup>me</sup> M<sup>\*\*\*</sup>. — Exsudat. Coloration au gram-éosine du 24 mars 1905.

Le 21 novembre, au bout de huit mois, cette culture est toujours formée exclusivement de levures.

En l'ensemencant en gélose, j'obtiens en quarante-huit heures une culture pure de formes levures, dans laquelle, le 26 avril 1906, au bout de cinq mois de culture, je trouve de gros bacilles.

**Résumé.** — Ainsi, partant d'un exsudat ne contenant ni bâtonnets, ni cocci, mais beaucoup de leptothrix et quel-



FIG. 181. — M<sup>me</sup> M<sup>\*\*\*</sup>. — Culture sur gélose du 24 mars 1905. Bleu polychrome du 29 mars 1905. (Levures et cocci.)

ques levures avec et sans filaments, j'obtiens une culture ne contenant pas un seul leptothrix, mais des levures et des cocci.

Partant de ce mélange j'obtiens des levures pures, au milieu desquelles, après deux passages à l'état de levures pures, et plus d'un an après le premier ensemencement, apparaissent des bacilles.

## CHAPITRE IV

### CAS D'EXSUDATS A COCCI.

#### A. — PREMIER CAS : HOPITAL TENON, SALLE ANDRAL (HOMMES), LIT N° 3.

##### § 1. — Observations.

Ce premier cas fait partie de l'épidémie de muguet de la salle Andral du mois de mai 1903, dont j'ai parlé au début de la première partie.

Le malade était, comme les trois autres cas de la même salle, un bacillaire très cachectisé.

Le 19 mai 1903, un enduit blanchâtre formant une couche continue, apparaît à la partie supérieure du voile du palais, sur les piliers antérieurs, et sur la face interne des joues. Sur la langue, au lieu d'un enduit continu, il existe de petits ilots gros comme des grains de mil, assez rapprochés les uns des autres et d'aspect grisâtre.

Quand on enlève cet exsudat, la muqueuse linguale apparaît, rouge, lisse et humide.

Cet enduit se détache très facilement et se dissocie dans l'eau. La bouche est humide et donne au papier de tour-  
nesol une réaction franchement acide.

##### § 2. — Examen microscopique de l'exsudat.

Le 21 mai 1903, je fais un examen de cet exsudat.

Il est formé de quelques levures, sans filaments mycéliens, accompagnées de microbes variés, des cocci et des bacilles. Les cocci ont toutes les tailles et l'on trouve tous les inter-

médiaires entre le plus petit coccus et les levures : certains de ces cocci, quelle que soit leur taille, sont disposés en diplocoques. Les bâtonnets, moins nombreux, sont, les uns courts, les autres longs, étant plutôt des filaments grêles que des bacilles, et pour les bâtonnets comme pour les cocci, il

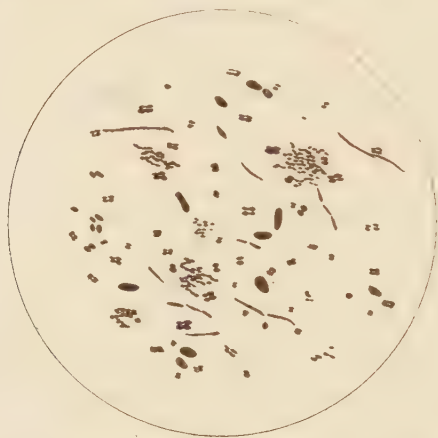


FIG. 182. — Lit n° 3 (salle Andral). — Exsudat. Bleu polychrome du 21 mai 1903. (Levures, bâtonnets et cocci.)

y a tous les intermédiaires entre le plus petit bacille et le plus long. (Voir fig. 182.)

### § 3. — Cultures.

**Culture pures de levures.** — J'ensemenciai cet exsudat en gélose le 21 mai 1903. D'emblée j'obtins, à la température du laboratoire, une culture pure de levures bourgeonnantes. (Voir fig. 183.)

**Apparition, puis disparition de cocci dans cette culture.** — Or, le 24 mai, les levures ont presque totalement disparu de cette culture, tandis que des cocci de toutes tailles sont apparus ; il y a tous les intermédiaires entre le plus petit coccus et la levure. (Voir fig. 184.)

Le 6 juillet, cette culture, âgée alors de six semaines environ, subit une nouvelle transformation. Les cocci ont disparu. Il n'y a plus que des levures arrondies. Mais il est à noter que ces levures sont petites. (Voir fig. 185.)

Culture pure de cocci et de bâtonnets obtenue en partant de levures pures. — Le 9 juillet, cette culture pure de petites levures est repiquée en gélose. En vingt-quatre heures, j'ai

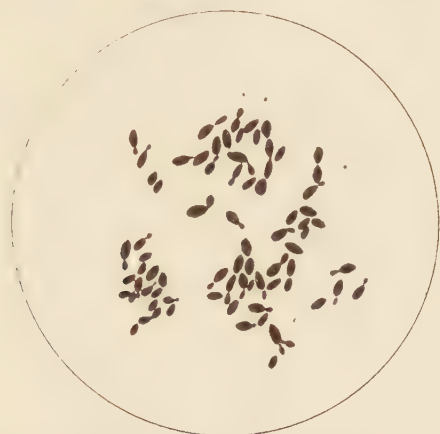


FIG. 183. — Lit n° 3 (salle Andral). — Gélose du 21 mai 1903. Bleu polychrome du 23 mai 1903. (Culture pure de levures.)

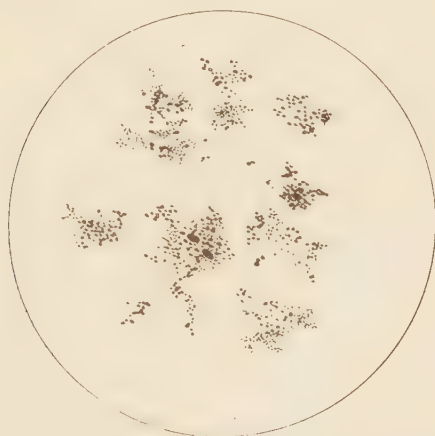


FIG. 184. — Lit n° 3 (salle Andral). — La même culture que celle de la figure 183, vingt-quatre heures plus tard. Bleu polychrome du 24 mai. (Cocci de toutes tailles et quelques levures.)

une culture dans laquelle il n'y a pas une seule levure, mais des cocci accompagnés de bâtonnets.

Le 12 juillet, ces cocci ont grossi, mais ils sont aréolés.

Culture de cocci et bâtonnets contenant de rares levures, obtenues en ensemençant une culture de cocci et bâtonnets



FIG. 185. — Lit n° 3 (salle Andral). — La même culture que celle des figures 183 et 184, au bout de six semaines de culture. Bleu polychrome du 6 juillet 1903. (Levures pures, petites.)

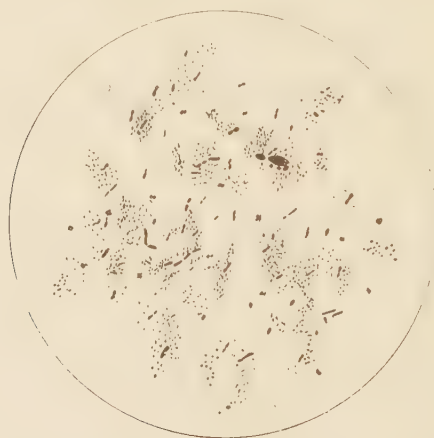


FIG. 186. — Lit n° 3 (salle Andral). — Géluse du 16 juillet 1903. Bleu polychrome du 17 juillet 1903. Il n'y a pas de levures dans tous les champs. (Cette culture a été obtenue en ensemençant une culture ne contenant aucune levure.)

sans levures. — Le 16 juillet, cette culture est de nouveau ensemencée en géluse, et en vingt-quatre heures j'obtiens

une culture formée de cocci et de bâtonnets, accompagnés de très rares levures ; il n'y en a pas dans tous les champs, et il n'y en a jamais plus d'une ou deux dans le même champ. (Voir fig. 186.)

#### § 4. — Résumé.

Ceci donne donc les mêmes résultats que tous les autres, mais il est particulièrement intéressant par ce fait qu'il est le premier observé, et que, au moment où je l'avais observé, je l'avais abandonné, renonçant à obtenir des cultures pures de muguet. Le jour où, n'ensemencant que des levures, je n'avais récolté que des microbes, j'avais même considéré que la levure était morte et qu'il avait poussé je ne sais quoi dans mes tubes. Ce n'est qu'à la lumière des expériences que je fis dans la suite, que cette série de cultures paradoxales prit une signification dans mon esprit et que je m'expliquai ces alternatives de cultures pures de levures, de cultures de microbes sans levures, et de cultures mixtes.

### B. — DEUXIÈME CAS : HOPITAL TENON, SALLE BÉHIER (FEMMES), LIT N° 18.

#### § 1. — Observation et examen microscopique de l'exsudat.

La malade dont il s'agit était entrée dans le service de M. Menetrier pour un cancer de l'estomac. Entrée le 4 novembre 1903, elle mourut le 6 novembre.

Le 5 novembre, je remarquai qu'elle avait du muguet ; mais, la malade étant presque mourante, je me contentai de prélever un peu de son exsudat pour l'examen, sans m'attarder aux détails macroscopiques de l'exsudat.

A l'examen sur lames, cet exsudat est formé surtout de microbes. Mais ici, au lieu de trouver des cocci et des bâtonnets, je ne trouvai que des cocci de toutes tailles, au milieu desquels il y a quelques formes levures bourgeonnantes. (Voir fig. 187.)

#### § 2. — Cultures.

J'ensemencai le même jour cet exsudat en gélose. J'obtins des colonies séparées, mais pas une seule ne contenait de

levures. Il n'y avait que des microbes en bâtonnets ou en cocci, et cela à des examens répétés plusieurs jours de suite.

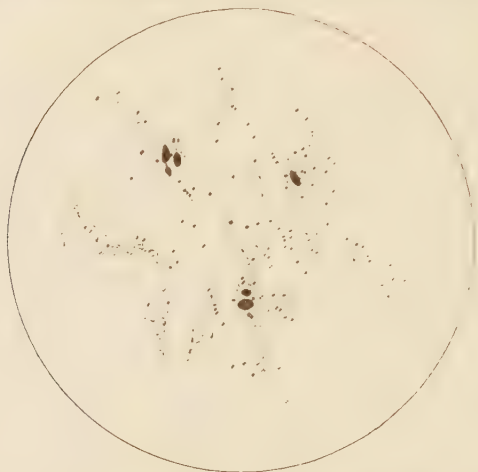


FIG. 187. — Lit n° 48 (salle Béhier). — Exsudat. Bleu polychrome du 5 novembre 1903. (Levures et cocci.)



FIG. 188. — Lit n° 48 (salle Béhier). — Culture en gélose du 5 novembre 1903. Bleu polychrome du 6 juin 1904. (Culture de sept mois : levures, cocci et quelques bâtonnets.)

Or, examinant cette culture le 6 juin 1905, au bout de

sept mois, je la trouvai formée surtout de levures, accompagnées de cocci et de bâtonnets. (Voir fig. 188.)

Ainsi, partant d'un exsudat presque exclusivement formé de cocci, je récoltais des cocci et des bâtonnets. Et, au bout de sept mois, il apparaissait dans la culture de nombreuses formes levures.

---

## CHAPITRE V

### CONCLUSIONS. — RAPPROCHEMENT DE QUELQUES FAITS RAPPORTÉS DANS LES THÈSES DE MM. OSTROVSKY ET NOISETTE AVEC MES PROPRES EXPÉRIENCES.

#### § 1. — Conclusions.

Tels sont les cas dont je n'ai pas fait une étude complète. Mais si, tels qu'ils sont, ils ne peuvent à eux seuls donner de démonstration de ce que j'ai avancé, ils prennent une grande signification si on les rapproche des deux cas qui, à eux seuls, démontrent que le champignon du muguet a des formes microbiennes.

Il est intéressant, outre les résultats des cultures, de retrouver dans les exsudats de muguet humain les mêmes formes microbiennes que j'avais obtenues expérimentalement dans les deux premiers cas.

D'autre part, ces faits donnent à mes expériences une valeur beaucoup plus générale, car, ayant trouvé des formes microbiennes dans la totalité des cas que j'ai examinés, soit neuf fois sur neuf, il est permis de penser que les deux cas qui m'ont servi dans mes expériences ne sont pas des cas isolés, des faits exceptionnels.

#### § 2. — Faits à rapprocher de mes expériences.

Enfin je terminerai l'exposé de ces faits de contrôle en rapprochant de mes expériences quelques faits rapportés dans les thèses de MM. Ostrovsky et Noisette.

Faits rapportés dans la thèse de M. le Dr Ostrovsky. — 1° A la page 68, M. Ostrovsky, dans sa thèse faite dans le laboratoire de M. le professeur Charrin, signale qu'après avoir injecté à des lapins des cultures pures de champignon

du muguet, il lui est arrivé de retirer de la sérosité d'œdèmes de l'estomac, une fois un *coccus* qu'il considère comme un *staphylocoque blanc*, une autre fois un *bacille* qu'il considère comme un *coli-bacille*, et il conclut en disant : « *Voilà un fait remarquable d'association microbienne par appel.* »

2° A la page 44, M. Ostrovsky dit qu' « à l'examen microscopique des productions discrètes ou confluentes, dues à la prolifération du parasite, on trouve des cellules épithéliales nécrosées, quelques rares *schizomycètes*, pouvant habituellement se développer dans un milieu acide, et des colonies abondantes de l'œdium ».

Faits rapportés dans la thèse de M. le Dr Noisette. — Dans la thèse de M. le Dr Noisette, faite dans le laboratoire de M. le professeur Roger, je trouve de même les faits suivants :

1° Une observation de Grasset concernant un abcès cérébral trouvé chez l'homme et que la culture a démontré être dû au champignon du muguet.

Or, « à l'examen, ce pus contient, outre des *staphylocoques* et des *streptocoques*, des filaments longs et ténus, enchevêtrés comme les filaments du *leptothrix buccalis*. Des cultures sont faites et reproduisent l'aspect typique des colonies du muguet ». (Page 168.)

2° Deux observations dans lesquelles on signale dans l'exsudat, à l'examen direct, une fois des *microcoques* et des *bacilles*, et une fois des *tétragènes*. (Page 34.)

3° Enfin, à la page 44, je trouve une observation de Grasset dans laquelle on signale, dans un abcès gingival, la présence, à côté du muguet, de *staphylocoques blancs sans virulence*.

**Conclusion.** — Ainsi, dans ces deux thèses, je trouve des cas expérimentaux et cliniques dans lesquels on a trouvé le muguet associé à des cocci ou à des bacilles qu'on a interprétés comme des infections secondaires.

Peut-être s'agit-il, dans ces cas, des faits que j'ai démontrés, ce qui en expliquerait facilement la fréquence.

Je ne puis d'ailleurs que signaler ce rapprochement sans en tirer aucune conclusion positive.



## CINQUIÈME PARTIE

### Conclusions. — Discussion des conclusions et des objections. Interprétations et hypothèses.

---

#### A. — CONCLUSIONS.

Des observations et expériences de ce travail, il me semble que l'on peut tirer les conclusions suivantes :

##### 1. — Au point de vue morphologique.

1° Le champignon du muguet peut, outre les formes levures et globulo-filamenteuses, prendre les formes microbiennes suivantes :

Bacilles ;

Spirilles ;

Leptothrix ;

Cocci avec groupements variés :

En amas (staphylocoques),

En diplocoques,

En chaînettes

2° Les bacilles et les formes spirillaires sont mobiles ;

3° Les bacilles donnent une spore qui leur est spéciale, et qui paraît pouvoir donner en germant soit les bacilles, soit les autres formes, microbiennes ou non, du champignon du muguet ;

4° Toutes les formes microbiennes du champignon du muguet prennent le gram ;

5° On peut obtenir chacune de ces formes en culture pure ;

6° En partant de la culture pure d'une forme quelconque,

on peut revenir à des cultures mixtes, et on observe toutes les formes intermédiaires possibles entre les cocci et les levures, les bacilles et les levures et les bacilles et les filaments.

## II. — Au point de vue pathologique.

1° Sous ses formes microbiennes, le champignon du muguet se généralise, quand on l'inocule par voie muqueuse ou par voie sous-cutanée, ce qu'il ne fait pas sous forme levure.

Des organes, on retire soit des levures, pures ou associées aux autres formes, soit des formes de transition entre ces formes et les levures;

2° Sous ses formes microbiennes, il est agent de suppuration;

3° La maladie expérimentale obtenue par généralisation de l'infection par voie muqueuse est d'une durée beaucoup plus longue que la maladie produite par inoculation intra-veineuse des formes levures;

4° Le muguet sous formes microbiennes existe fréquemment chez l'homme.

## B. — DISCUSSION.

Telles sont les conclusions fermes que je crois pouvoir tirer de mes expériences.

Dans le courant de mon travail, j'ai noté les objections que je faisais ou que l'on faisait à mes expériences. Je crois avoir répondu à toutes expérimentalement.

Les principales objections faites sont de deux ordres :

1° Objections de technique;

2° Objections de raisonnement.

### I. — Objections de technique.

Il y en a deux principales, qui, en réalité, se ramènent à une seule : introduction dans les cultures ou les animaux de germes étrangers aux cultures.

A cela je réponds par trois séries d'expériences :

1° L'échec des essais de séparation : bien qu'ayant des colonies isolées, les colonies sont toujours mixtes ;

2° L'obtention de cultures pures de bacilles par vieillissement des cultures mixtes ;

3° Enfin le retour à la forme levure après le passage par l'animal.

Le retour plus ou moins complet, mais constant, s'est fait aussi bien après un qu'après deux ou trois passages par l'animal.

Enfin ce retour a eu lieu dans trois laboratoires différents, dont deux ne sont pas des laboratoires de bactériologie.

Et dans ces deux derniers, je n'ai jamais laissé séjourner mes cultures. On ne peut donc dire que mes animaux vivaient dans un air très chargé en muguet.

## II. — Objections de raisonnement.

On oppose à mes conclusions qu'il peut s'agir de symbiose et non de transformation.

A cela je réponds encore expérimentalement que, une fois l'un des deux éléments de la symbiose disparu, et cela après plusieurs passages, il reparait.

Ma dernière expérience, dans laquelle les levures reparaissent après trois passages par le cobaye, élimine la symbiose.

Enfin il ne faut pas oublier que j'ai obtenu des formes de passage entre les formes microbiennes et les formes classiques du champignon du muguet.

## C. — INTERPRÉTATIONS. — HYPOTHÈSES.

### I. — Interprétations.

Le fait de ces transformations et des modifications du pouvoir pathogène étant bien établi, il reste à se demander quelle est la signification de ces phénomènes et quelles en sont les conditions.

Là, je me tiendrai dans une très grande réserve, et je me bornerai à tenter de rapprocher ces faits de faits déjà connus et plus ou moins analogues.

Je crois qu'il faut voir dans ces formes microbiennes, des formes végétatives, des modifications du thalle du champignon du muguet, plus ou moins liées aux conditions du milieu.

Sans pouvoir rien dire de précis à ce sujet, je ferai remarquer que l'âge des cultures, mais surtout la dessiccation et les variations de température, activent les transformations.

Mais ces conditions ne sont pas suffisantes, car, de deux séries de culture placées dans les mêmes conditions, l'une se transforme et l'autre pas.

Néanmoins on peut rapprocher ces faits de la transformation du mucor mucedo en levures par la vie anaérobie, comme l'a montré Pasteur, par exemple.

On peut aussi les rapprocher du polyphormisme si étendu de l'entérocoque de Thiercelin.

Des faits du même ordre ont été publiés récemment à l'Académie des sciences par M. Odin, sur la transformation de différentes moisissures en levures.

Tous ces faits sont évidemment de même ordre et très intéressants à étudier au point de vue des rapports de la morphologie et de la physiologie des êtres vivants.

Au point de vue botanique pur, il faut rapprocher mes recherches des faits que MM. Sauvageau et Radais ont montrés pour les streptothrix, et que M. Bodin a montrés pour le microsporum du cheval. Il est même remarquable que M. Bodin n'a obtenu le retour de la forme acladium à la forme oospora du microsporum du cheval qu'après le passage par le cobaye, de même que je n'obtiens le retour de la forme bacille à la forme levure que par le passage par le cobaye.

Les streptothrix étudiés par MM. Sauvageau et Radais et la forme streptothrix du microsporum du cheval étudiée par M. Bodin, segmentent leur mycélium dans certaines cultures, de sorte que les filaments ressemblent à des chaînettes de bacilles, tandis que les spores de ces champignons ressemblent à des cocci.

Mais il y a entre ces faits et les miens une différence essentielle : c'est que j'obtiens des cultures pures de chaque forme et que les formes microbiennes que j'obtiens ont avec

les microbes vrais des rapports bien plus étroits que celles des streptothrix, puisque, comme les microbes, les formes microbiennes du muguet se multiplient par division et se reproduisent par une endospore.

Cela rapproche mes résultats de ce que l'on a observé pour le bacille de Koch, dont on a décrit des formes mycéliennes.

D'autre part, la spore donnée par le bacille peut redonner la levure. Mais je n'ai jamais vu la levure donner directement la spore. Il y a là un fait qu'on pourrait rapprocher de ce qui se passe chez les ustilaginées, chez lesquelles la baside, en nombre indéterminé se sépare et se multiplie avant de donner ses spores en nombre indéterminé. Mais il y a entre la baside des ustilaginées et mes bacilles du muguet, une différence essentielle : c'est que la basidiospore est une spore exogène, tandis que mes bacilles donnent une endospore. Il en résulte qu'on ne peut voir là qu'une analogie lointaine et qu'il est difficile, sinon impossible, de tirer des faits que j'ai montrés une conclusion sur la place à donner au champignon du muguet dans la classification.

Quelle que soit l'interprétation que l'on donne de mes recherches, il n'en reste pas moins intéressant de voir un champignon prendre des formes de bactéries, c'est-à-dire d'être considérés jusqu'à présent comme très voisins des algues.

Avant de terminer, je ferai enfin remarquer que dans les thèses des D<sup>rs</sup> Ostrovsky et Noisette, on trouve signalé le fait que des animaux inoculés avec des formes levures ils ont souvent retiré des cocci qu'ils regardent comme des staphylocoques et des streptocoques.

Il est permis de se demander si ces faits, qualifiés d'« infection secondaire par appel », par M. Ostrovsky, ne sont pas tout simplement des faits de transformations en cocci.

Enfin, il est curieux de voir que le champignon du muguet, qui se rapproche tant des microbes par ses propriétés pathogènes, comme le fait remarquer M. Noisette dans sa thèse, s'en rapproche aussi par sa morphologie.

## II — Hypothèses.

En présence de ces faits, il est permis de se poser un certain nombre de questions, de faire quelques hypothèses qui pourront être le point de départ de nouvelles recherches.

La première question qu'on puisse se poser, c'est de savoir quels sont les rapports de ces transformations avec le milieu. Pour moi, je suis porté à croire que les conditions physiques ont plus d'importance que les conditions chimiques, et peut-être les questions de concentration en sels tiennent-elles une large place dans ces phénomènes. Nous nous trouverions ainsi ramenés au point de vue physico-chimique et aux expériences de Lœb sur la segmentation spontanée des œufs d'oursin sous l'influence des sels de calcium.

D'autre part, au point de vue pathologique, on peut se demander si ces transformations n'expliquent pas la généralisation spontanée du muguet chez l'homme, si certaines septicémies d'origine ignorée ne sont pas dues à des transformations du même genre.

Il est permis aussi de se demander si la flore buccale est aussi riche qu'on le croit, et si nombre des formes si variées qu'on y trouve, ne sont pas des formes appartenant à un nombre restreint d'espèces.

En particulier, il se pourrait que le fameux « *leptothrix buccalis* » qu'on n'a jamais cultivé, ne soit qu'une forme du champignon du muguet.

En résumé, je crois qu'on peut considérer ces formes microbiennes du champignon du muguet comme des formes végétatives, soit de résistance (cultures), soit de pénétration (parasitisme).

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

Je ne ferai pas la bibliographie du muguet. Elle est faite complètement dans la thèse de M. le D<sup>r</sup> Noisette (Paris, 1898).

Je n'indiquerai que les travaux que j'ai lus, soit sur le muguet, soit sur des faits plus ou moins semblables à ceux qui font le sujet de ma thèse.

### 1° Champignon du muguet.

ROUX et LINOSSIER. — Recherches morphologiques sur le champignon du muguet. (*Archives de médecine expérimentale*, 1890.)

LINOSSIER et ROUX. — Recherches biologiques sur le champignon du muguet. (*Archives de médecine expérimentale*, 1890.)

TEISSIER. — Angine pseudo-membraneuse produite par le champignon du muguet. (*Archives de médecine expérimentale*, 1895.)

TEISSIER. — Contribution à l'étude du champignon du muguet. (*Archives de médecine expérimentale*, mai 1897.)

OSTROVSKY. — Thèse. (Paris, 1896.)

NOISETTE. — Thèse. (Paris, 1898.)

ROGER. — *Les Maladies infectieuses*, 2 vol., 1902.

### 2° Recherches sur d'autres organismes que le champignon du muguet.

ACHALME et TROISIER. — Sur un cas cliniquement identique au muguet et causé par une levure véritable. (*Archives de médecine expérimentale*, 1893.)

SAUVAGEAU et RADAIS. — Sur les genres cladothrix, streptothrix, actinomyces et description de deux streptothrix nouveaux. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1892.)

BODIN. — Sur le microsporidium du cheval. (*Archives de parasitologie*, 1898.)

BODIN. — Sur la forme oospora (ou streptothrix) du microsporidium du cheval. (*Archives de parasitologie*, 1899.)

BODIN. — *Idem*. Note additionnelle (*idem*).

ODIN. — Première note à l'Académie des sciences (22 septembre 1902) :  
Formes levures stables obtenues en partant de champignons tels  
que le *Penicillium*.

ODIN. — Deuxième note à l'Académie des sciences (1<sup>er</sup> octobre 1906) ;  
Formes levures stables pathogènes obtenues en partant de *Sterig-*  
*matocystis versicolor* et *Aspergillus fumigatus*.

THIERCELIN et JOUHAUD. — *Travaux sur l'entérocoque* :

THIERCELIN. — Morphologie et modes de reproduction de l'enté-  
rocoque. (*Société de Biologie*, 24 juin 1899.) — Formes d'invo-  
lution de l'entérocoque. (*Société de Biologie*, 10 janvier 1903.)

JOUHAUD. — *Thèse*. (Paris, 1903.)

THIERCELIN et JOUHAUD. — Communication à la *Société de Biologie*,  
Bulletins des 5, 12, 19 et 26 juin 1903.

Bacille pyocyanique :

GUIGNARD. — *Traité de médecine*, 2<sup>e</sup> édition, page 78.

Formes actinomycosiques du bacille de la tuberculose :

STRAUSS. — *La Tuberculose et son bacille*, pages 170 à 176.

ROGER. — *Traité de médecine* (2<sup>e</sup> édition), tome I, article « Tuber-  
culose », pages 762 et 763.

LÆB. — Parthénogénèse expérimentale des échinodermes. (Analysé  
dans la *Revue générale des sciences pures et appliquées*, 1900.)

DELAGE. — Confirmation des recherches de Læb. (Analysé dans la  
*Revue générale des sciences pures et appliquées*, 1901.)

Vu par le président de la thèse :

RAYMOND.

Vu :

Le Doyen : DÉBOVE.

Vu et permis d'imprimer,

Le vice-recteur de l'Académie de Paris,

LIARD.

# TABLE DES MATIÈRES

|                       | Pages. |
|-----------------------|--------|
| AVANT-PROPOS. . . . . | 4      |
| INTRODUCTION. . . . . | 5      |

## PREMIÈRE PARTIE

### **Epidémie de muguet à formes levures exclusives. Démonstration de l'identité de l'organisme en culture avec le champignon du muguet.**

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| CHAPITRE I. — <i>Observations cliniques. — Cultures pures de formes levures.</i>             | 11 |
| CHAPITRE II. — <i>Identification de l'organisme en culture avec le champignon du muguet.</i> | 46 |

## DEUXIÈME PARTIE

### **Démonstration expérimentale de l'existence de formes bactériennes du champignon du muguet.**

|                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| CHAPITRE I. — <i>Apparition de bâtonnets dans deux cultures pures de formes levures. — Expériences de disparition et réapparition des bâtonnets.</i>                                                                            |    |
| A. — Apparition de bâtonnets dans deux cultures pures de champignon du muguet provenant du malade du lit n° 9 de la salle Andral, à l'hôpital Tenon. — Exposé du problème. . . . .                                              | 21 |
| B. — Première série d'expériences. — Alternatives de disparition et réapparition des bâtonnets. . . . .                                                                                                                         | 30 |
| C. — Spores des vieilles cultures à bâtonnets. — Formes dérivées des bâtonnets. . . . .                                                                                                                                         | 47 |
| D. — Cultures en milieu glucosé. . . . .                                                                                                                                                                                        | 53 |
| E. — Résumé des expériences précédentes. — Interprétations. . . .                                                                                                                                                               | 62 |
| CHAPITRE II. — <i>Observations d'exsudats à bâtonnets. — Essais de séparation des formes levures et des bâtonnets : moyens ordinaires : échec. — Réussite par le vieillissement des cultures : cultures pures de bâtonnets.</i> |    |
| A. — Observations cliniques d'exsudats à bâtonnets. — Cultures pures de formes levures ; cultures pauvres en bâtonnets ; cultures à cocci. . . . .                                                                              | 66 |
| B. — Cultures faites en vue d'obtenir des cultures riches en bâtonnets. — Observations de bâtonnets passagers dans une série de cultures. . . . .                                                                               | 83 |
| C. — Essais de séparation en gélose-urine. Echec : toutes les colonies isolées obtenues sont mixtes. . . . .                                                                                                                    | 93 |
| D. — Séparation par le temps : cultures pures de bâtonnets. . . . .                                                                                                                                                             | 99 |

|                                                                                                                                                                                                                                                | Pages. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| CHAPITRE III. — <i>Retour des bâtonnets à la forme levure : 1° en culture ; 2° après inoculation de bâtonnets sur la muqueuse vulvo-vaginale du cobaye : mort des animaux. Cultures de formes levures retirées des organes (foie et rate).</i> |        |
| A. — Tendence des bâtonnets en culture pure à faire retour à la forme levure . . . . .                                                                                                                                                         | 103    |
| B. — Essai de développement des formes levures nées dans les cultures de bâtonnets purs, par la culture. . . . .                                                                                                                               | 110    |
| C. — Inoculations de cultures pures de bâtonnets sur la muqueuse vulvo-vaginale du cobaye : récolte de formes levures dans les organes (foie et rate). . . . .                                                                                 | 112    |

### TROISIÈME PARTIE

#### Expériences de contrôle.

#### Démonstration expérimentale de l'existence de formes cocci et leptothrix du champignon du muguet.

|                                                                                                                                                                                                          |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| CHAPITRE I. — <i>Premières expériences de contrôle : inoculations muqueuses d'une culture pure de bâtonnets : obtention de formes levures, de formes leptothrix et de formes de transition . . . . .</i> | 129 |
| CHAPITRE II. — <i>Formes leptothrix.</i>                                                                                                                                                                 |     |
| A. — Résumé des observations de formes leptothrix. . . . .                                                                                                                                               | 142 |
| B. — Démonstration expérimentale de la parenté des bâtonnets et des formes leptothrix : obtention de cultures pures de formes leptothrix en partant de cultures pures de bâtonnets. . . . .              | 142 |
| CHAPITRE III. — <i>Formes cocci.</i>                                                                                                                                                                     |     |
| A. — Observations relatives aux formes cocci faites au cours des expériences rapportées dans les deux premières parties. . . . .                                                                         | 151 |
| B. — Expériences. — Inoculations de formes cocci : cultures de bâtonnets et de formes de transition retirées des organes. . . . .                                                                        | 158 |
| CHAPITRE IV. — <i>Deuxièmes expériences de contrôle : Inoculations intra-veineuses et sous-cutanées de bâtonnets. Résultats d'une inoculation sous-cutanée : Retour à la forme levure . . . . .</i>      | 168 |

### QUATRIÈME PARTIE

#### Observations de muguet à formes microbiennes dans l'exsudat et en cultures.

|                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| CHAPITRE I. — <i>Préliminaires. . . . .</i>                                                                                         | 175 |
| CHAPITRE II. — <i>Exsudats à bâtonnets. . . . .</i>                                                                                 | 178 |
| CHAPITRE III. — <i>Cas unique d'exsudats à leptothrix. . . . .</i>                                                                  | 198 |
| CHAPITRE IV. — <i>Cas d'exsudat à cocci . . . . .</i>                                                                               | 201 |
| CHAPITRE V. — <i>Conclusions. — Rapprochement de quelques faits rapportés dans les thèses de MM. OSTROVSKY et NOISETTE. . . . .</i> | 208 |

### CINQUIÈME PARTIE

|                                                              |     |
|--------------------------------------------------------------|-----|
| Conclusions. — Discussion des conclusions et des objections. |     |
| — Interprétations et hypothèses. . . . .                     | 211 |